

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
Departamento de Farmacología



TESIS DOCTORAL

**Desarrollo y resultados de un programa de atención
farmacéutica a pacientes externos con hepatitis C**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María de los Ángeles Campos Fernández de Sevilla

Directoras

Laura Delgado Téllez de Cepeda
Irene Iglesias Peinado

Madrid
Ed. electrónica 2019

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA
Departamento de Farmacología



TESIS DOCTORAL

**Desarrollo y resultados de un programa de
atención farmacéutica a pacientes externos con
hepatitis C**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María de los Ángeles Campos Fernández de Sevilla

Directores

Laura Delgado Téllez de Cepeda
Irene Iglesias Peinado

Madrid, 2019



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña. María de los Ángeles Campos Fernández de Sevilla
estudiante en el Programa de Doctorado Farmacia
de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y
titulada:

Desarrollo y resultados de un programa de atención farmacéutica a pacientes
externos con hepatitis C

y dirigida por: Dra. Irene Iglesias Peinado y Dra. Laura Delgado Téllez de Cepeda

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 7 de mayo de 2019

Fdo.: _____

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en
la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.



Dra. Laura Delgado Téllez de Cepeda, Farmacéutica Adjunta del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda

Dra. Irene Iglesias Peinado, Profesora Titular del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado **“DESARROLLO Y RESULTADOS DE UN PROGRAMA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA A PACIENTES EXTERNOS CON HEPATITIS C”** ha sido realizado por la Licenciada en Farmacia **Dña. María de los Ángeles Campos Fernández de Sevilla** bajo nuestra dirección, y creemos que el mencionado trabajo reúne las características necesarias para ser defendido ante un tribunal para la obtención del grado de Doctor.

Y para que conste donde proceda, firmamos el presente certificado.

Madrid, 2019

Dra. Dña. Laura Delgado Téllez de Cepeda

Dra. Dña. Irene Iglesias Peinado

A Javier

AGRADECIMIENTOS

Doy mi más sincero agradecimiento a las siguientes personas, sin las cuales la realización y presentación de esta tesis no hubiera sido posible:

En primer lugar, a mis directoras de tesis. Gracias a la Dra. Laura Delgado, por aceptar este reto conmigo, por su gran apoyo e implicación, por sus conocimientos aportados y por darme ánimos a lo largo de éste difícil camino. Igualmente agradecer a la Dra. Irene Iglesias su colaboración y confianza en el proyecto.

A mis compañeras farmacéuticas y resto del personal del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario del Henares, en especial a Marta, Amaia, Laura, María, Beatriz y Miriam. Gracias por vuestros consejos y ánimos en los momentos más difíciles y por ayudarme en la recogida de datos para esta tesis. Gracias por hacerme el día a día en el trabajo más fácil. Mi gratitud también es para el Dr. Federico Tutau, responsable del Servicio de Farmacia, por confiar en mí, darme la oportunidad de trabajar con él y su fantástico equipo, y por animarme a emprender esta aventura.

A los facultativos médicos de los Servicios de Digestivo y Medicina Interna del Hospital del Henares: Dr. Alberto Ibáñez, Dra. Marta Valbuena, Dr. Regino Serrano y Dra. Patricia Sanz, por sus aportaciones clínicas a este proyecto.

A Emilio y Miguel, mis estadísticos particulares, sin vuestros conocimientos, no hubiera sido posible el diseño y comprensión de los resultados de este trabajo.

A Laly Galán, documentalista del Hospital Universitario del Henares, por su ayuda con la gestión documental de esta tesis.

Asimismo, mi más sincero agradecimiento a los pacientes que generosamente accedieron a participar en este estudio. Sin su participación no habría sido posible la realización de este trabajo.

A mis padres por todos los valores que me habéis enseñado, por todas las oportunidades que con gran esfuerzo me habéis dado, por vuestro apoyo y cariño incondicional. A mi hermana Beatriz, por estar siempre a mi lado, por tus consejos y palabras siempre buenos y acertados. Parte de esta tesis es vuestra. A mi cuñado José Luis, y mis queridísimos sobrinos Álvaro y Jorge, por poner alegría en mi vida. A Paloma y José, mis suegros, gracias por vuestro interés en mi proyecto. Y a mi prima Marián, por tú interés, ayuda y tiempo invertidos en aportar originalidad a este proyecto.

A Javier, ingrediente perfecto para poder lograr alcanzar esta meta. Te agradezco toda la ayuda que me has brindado, no sólo para el desarrollo de esta tesis, sino también para mi vida; eres mi inspiración y mi motivación, y por eso esta tesis es tuya también.

Al resto de familia y amigos... Gracias por vuestro apoyo.

ÍNDICE

A. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	I
B. ÍNDICE DE TABLAS	V
C. ÍNDICE DE FIGURAS.....	VII
D. SUMMARY	IX
E. RESUMEN	XV
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. VHC	1
1.1.1. ESTRUCTURA DEL VHC.....	1
1.1.2. CICLO BIOLÓGICO DEL VHC.....	4
1.1.3. VARIABILIDAD GENÉTICA DEL VHC.....	7
1.1.4. EPIDEMIOLOGÍA DE LA HEPATITIS C.....	9
1.1.5. VÍAS DE TRANSMISIÓN DEL VIRUS.....	11
1.1.6. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN PRODUCIDA POR EL VHC.....	12
1.1.7. MORTALIDAD ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR VHC.....	18
1.1.8. COINFECCIÓN VHC/VIH.....	18
1.1.9. TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C.....	20
1.1.10. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIVIRAL DEL VHC: IMPORTANCIA Y ESTRATEGIAS DE MEJORA.....	36
1.2. LA FARMACIA HOSPITALARIA EN LA ATENCIÓN AL PACIENTE CON HEPATITIS C CRÓNICA.	37
1.2.1. LA UNIDAD DE ATENCIÓN A PACIENTES EXTERNOS DEL SERVICIO DE FARMACIA: MISIÓN, VALORES Y ACTIVIDAD.....	37
1.2.2. ATENCIÓN FARMACÉUTICA. CONCEPTO Y MODELOS DE PROVISIÓN DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA.....	38
1.2.3. EL MODELO CMO EN LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA DIRIGIDA A PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA.....	40
2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.	45
3. OBJETIVOS.....	49
3.1. OBJETIVO GENERAL.....	49
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.	49
4. MATERIAL Y MÉTODOS.	53
4.1. TIPO DE ESTUDIO.	53
4.2. ÁMBITO DE APLICACIÓN.	53

4.2.1. ACTIVIDAD DE LA CONSULTA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA DIRIGIDA A PACIENTES INECTADOS POR VHC.....	53
4.3. PERIODO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN.	57
4.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	57
4.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	57
4.3.3. TRATAMIENTO PARA VHC EVALUADO.....	57
4.4. VARIABLES ESTUDIADAS.	57
4.4.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS.....	58
4.4.2. VARIABLES RELACIONADAS CON EL VHC Y LA HEPATITIS C.....	58
4.4.3. VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO PARA VHC.....	58
4.4.4. VARIABLES CLÍNICAS RECOGIDAS.....	58
4.4.5. VARIABLES RELATIVAS A LA CALIDAD DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA EFECTUADA EN LA CONSULTA MONOGRÁFICA DE PACIENTES CON VHC.....	60
4.5. METODOLOGÍA DE MEDIDA DE LA EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS CON AADS.....	60
4.6. METODOLOGÍA DE MEDIDA DE LA SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS CON AADS.....	60
4.6.1. METODOLOGÍA PARA LA DETECCIÓN DE EFECTOS ADVERSOS Y SU CLASIFICACIÓN.....	60
4.6.2. METODOLOGÍA DE DETECCIÓN DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y NO FARMACOLÓGICAS Y SU CLASIFICACIÓN.....	62
4.7. METODOLOGÍA DE MEDIDA DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON AADS.....	64
4.7.1. REGISTRO DE DISPENSACIONES DEL SERVICIO DE FARMACIA.....	64
4.7.2. RECUENTO DE MEDICACIÓN SOBRANTE DEVUELTA POR EL PACIENTE AL SERVICIO DE FARMACIA.....	65
4.7.3 CUMPLIMENTACIÓN DEL CUESTIONARIO DE ADHERENCIA SIMPLIFIED MEDICATION ADHERENCE QUESTIONNAIRE (SMAQ).....	66
4.8. METODOLOGÍA DE RECOGIDA DE INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS Y CLASIFICACIÓN.	66
4.8.1. REGISTRO DE RESULTADOS DE LAS INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS EFECTUADAS Y GRADO DE ACEPTACIÓN.....	71
4.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	72
4.9.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVOS.....	72
4.9.2. ANÁLISIS DE CONCORDANCIA DE LA SIGNIFICACIÓN DE LA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA.....	73
4.9.3. ANÁLISIS DE VALIDACIÓN DE LOS RESULTADOS DE ADHERENCIA.....	73
4.10. ASPECTOS ÉTICOS.....	74

5. RESULTADOS	77
5.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN	77
5.2. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS PREVIOS PARA LA INFECCIÓN POR EL VHC DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO.....	81
5.3. DESCRIPTIVA DE LOS TRATAMIENTOS AADS DE SEGUNDA GENERACIÓN UTILIZADOS EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.....	83
5.4. RESULTADOS DE EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS AADS OBTENIDOS EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.....	84
5.5. RESULTADOS DE SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS AADS EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.	88
5.5.1. EFECTOS ADVERSOS OBSERVADOS CON EL RÉGIMEN ANTIVIRAL.....	88
5.5.2. INTERACCIONES DETECTADAS DURANTE EL TRATAMIENTO CON EL RÉGIMEN ANTIVIRAL.....	91
5.6. RESULTADOS DE ADHERENCIA AL RÉGIMEN ANTIVIRAL.	95
5.6.1. RESULTADOS GLOBALES DE ADHERENCIA AL RÉGIMEN ANTIVIRAL.....	97
5.6.2. MEDIDA DE LA ADHERENCIA AL RÉGIMEN ANTIVIRAL Y PREDICCIÓN DE LA OBTENCIÓN DE RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA EN LA SEMANA 12 POSTRATAMIENTO ANTIVIRAL (RVS12).....	97
5.7. Resultados del programa de atención farmacéutica.....	104
5.7.1. PROBLEMAS RELACIONADOS CON LA MEDICACIÓN.....	105
5.7.2. CARACTERÍSTICAS DE LAS INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS.....	106
5.7.3 RESULTADOS OBTENIDOS CON LAS INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS.....	109
6. DISCUSIÓN.....	113
6.1. DESARROLLO DEL PROGRAMA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA PARA PACIENTES EN TRATAMIENTO CON AAD PARA LA HEPATITIS C.....	113
6.2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN.	115
6.2.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y DEL VHC.....	115
6.2.2. VARIABLES CLÍNICAS.....	116
6.2.3. VARIABLES FARMACOTERAPÉUTICAS.....	117
6.3. EFECTIVIDAD DE LOS REGÍMENES DE AADS.....	118
6.4. SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON AADS.	121
6.4.1. EFECTOS ADVERSOS.....	121
6.4.2. INTERACCIONES DEL TRATAMIENTO AADS.....	127
6.5. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO AAD.	130
6.5.1. MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA.....	130
6.5.2. PORCENTAJE DE ADHERENCIA MEDIA.....	131

6.5.3. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN DE SPEARMAN ENTRE LOS TRES MÉTODOS DE MEDIDA DE LA ADHERENCIA.....	132
6.5.4. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ADHERENCIA.....	132
6.5.5. ESTRATEGIAS DE MEJORA DE LA ADHERENCIA.....	133
6.5.6. MEDIDA DE LA ADHERENCIA AL RÉGIMEN ANTIVIRAL Y PREDICCIÓN DE LA OBTENCIÓN DE RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA.....	134
6.6. RESULTADOS DEL PROGRAMA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA.	136
6.6.1. PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS.....	136
6.6.2. RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN.....	138
6.6.3. INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS.....	139
6.6.4. GRADO DE ACEPTACIÓN DE LAS INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS.....	140
6.6.5. RESULTADOS DE LAS INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS.....	141
6.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	143
7. CONCLUSIONES.....	147
7.1. CONCLUSIONES GENERALES.	147
7.2. CONCLUSIONES PARTICULARES.	147
7.2.1. RESULTADOS DE EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS AADS.....	147
7.2.2. RESULTADOS DE SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS AADS.....	147
7.2.3. RESULTADOS DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO AAD.....	148
7.2.4. RESULTADOS DE ADHERENCIA Y PREDICCIÓN DE LA EFICACIA DEL REGIMEN ANTIVIRAL.....	149
7.2.5. RESULTADOS DEL PROGRAMA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA IMPLANTADO.....	149
7.2.6. RESULTADOS DE LAS INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS SOBRE LOS RESULTADOS EN LA SALUD DE LOS PACIENTES.....	150
7.3. CONCLUSIONES FINALES	150
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	153
9. ANEXOS.....	179

A. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AAD: Antiviral de acción directa.

AASL: American Association for the Study of Liver Diseases.

ADE: Adverse event.

AEEH: Asociación Española para el Estudio del Hígado.

AF: Atención farmacéutica.

ALT: Alanino aminotransferasa.

Anti-VHC: Anticuerpos frente al Virus de la Hepatitis C.

ARN: Ácido ribonucleico.

ARV: Antirretroviral.

AST: Aspartato aminotransferasa.

AUC: Área bajo la curva.

BCRP: Breast Cancer Resistance Protein.

BOC: Boceprevir.

CHC: Carcinoma hepatocelular.

CLIA: Inmunoensayo de quimioluminiscencia.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events.

CV: Carga viral.

DAA: Direct-acting antiviral.

DCV: Daclatasvir.

DRP: Drug related problems.

DSV: Dasabuvir.

EA: Efecto adverso.

EASL: European Association for the Study of the Liver.

EBR: Elbasvir.

EIA: Enzimoinmunoanálisis.

FDA: Food and Drug Administration.

GGT: Gamma-glutariltransferasa.

GLE: Glecaprevir.

GZR: Grazoprevir.

IC: Intervalo de confianza.

IF: Intervención farmacéutica.

INR: International Normalized Ratio.

IQR: Rango intercuartílico.

ITT: Análisis por intención de tratar.

KPa: Kilopascales.

LDH: Lactato deshidrogenasa.

LDL: Low-density lipoprotein.

LDV: Ledipasvir.

MELD: Model for End-Stage Liver Disease.

MEMS: Medical Electronic Monitoring Systems.

MRP: Multidrug resistance protein.

NRD: Negative results associated with drugs.

OATP: Organ anion transporter protein.

OBV: Ombitasvir.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PAL: Fosfatasa alcalina.

PBR: Pibrentasvir.

PC: Pill counts.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

PDR: Pharmacy dispensing record.

PegINF: Peginterferon.

PegINF- α : Peginterferon- α .

PegINF- β : Peginterferon- β .

P-gp: Glicoproteína-P.

PI: Pharmaceutical intervention.

PRM: Problema relacionado con el medicamento.

PTV: Paritaprevir.

RBV: Ribavirina.

RDF: Registro de dispensaciones de farmacia.

RIC: Rango intercuartílico.

RMS: Recuento de medicación sobrante.

RNM: Resultado negativo de la medicación.

RTV: Ritonavir.

RVS: Respuesta viral sostenida.

RVS12: Respuesta viral sostenida en la semana 12 postratamiento.

Sc: Vía subcutánea.

SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

SF: Servicio de Farmacia.

SMAQ: Simplified Medication Adherence Questionnaire.

SMV: Simeprevir.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

SOF: Sofosbuvir.

srRNM: Sospecha de riesgo de resultado negativo de la medicación.

SVR12: Sustained virologic response at week 12 post-treatment.

TAR: Terapia antirretroviral.

TIC: Tecnologías de la información y comunicación.

TVR: Telaprevir.

UAPE: Unidad de Atención a Pacientes Externos.

UCT: Uridin-glucoronil-transferase.

VAS: Escala analógica visual.

VEL: Velpatasvir.

VHB: Virus de la hepatitis B.

VHC: Virus de la hepatitis C.

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

VLDL: Very-low-density lipoprotein.

Vo: Vía oral.

VOX: Voxilaprevir.

B. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Proteínas codificadas por el genoma del virus del VHC y función de las mismas.....	3
Tabla 2. Escala METAVIR. Clasificación histológica de la fibrosis hepática.....	14
Tabla 3. Correlación entre grados de fibrosis hepática y resultados del FibroScan®	16
Tabla 4. Clasificación, características y espectro de acción genotípico de los diferentes antivirales autorizados en España hasta el año 2017.....	21
Tabla 5. Diferentes fármacos disponibles en Europa en el año 2015, y su dosificación.....	25
Tabla 6. Tratamiento recomendado para pacientes mono infectados VHC o coinfectados VHC/VIH con hepatitis C crónica sin cirrosis.....	26
Tabla 7. Tratamiento recomendado para pacientes mono infectados VHC o coinfectados VHC/VIH con hepatitis C crónica con cirrosis compensada	27
Tabla 8. Tratamiento recomendado para pacientes con hepatitis C crónica con cirrosis descompensada.....	28
Tabla 9. Principales rutas metabólicas de los AADs de segunda generación.....	35
Tabla 10. Grado de severidad de los efectos adversos según clasificación y criterios de la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 4.0.....	61
Tabla 11. Categorías de las interacciones farmacológicas y no farmacológicas, y significado de las mismas.....	63
Tabla 12. Clasificación de las Intervenciones Farmacéuticas.....	68
Tabla 13. Código de impacto y código de significación de las intervenciones farmacéuticas..	70
Tabla 14. Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio.....	77
Tabla 15. Características clínicas basales de los pacientes infectados VHC.....	78
Tabla 16. Comorbilidad de los pacientes incluidos en el estudio.	80
Tabla 17. Historia de tratamiento previo para VHC de los pacientes incluidos en el estudio..	82
Tabla 18. Tratamiento AAD de segunda generación utilizado en los pacientes del estudio....	83
Tabla 19. Seguridad del régimen antiviral.....	88
Tabla 20. Prevalencia y gravedad de los efectos adversos observados durante el tratamiento con AAD.....	89

Tabla 21. Alteraciones de los parámetros analíticos y de laboratorio según régimen antiviral.....	90
Tabla 22. Relación de interacciones detectadas por los farmacéuticos y gravedad.....	92
Tabla 23. Número y porcentaje de las interacciones más frecuentes detectadas en cada régimen antiviral.....	93
Tabla 24. Descriptiva de las interacciones de categoría X (de la FDA) detectadas.....	94
Tabla 25. Resultados de adherencia al régimen AAD obtenidos mediante el recuento de medicación sobrante y el registro de dispensaciones de farmacia.....	96
Tabla 26. Resultados de adherencia al régimen de AAD obtenidos con el cuestionario SMAQ cualitativo y semicuantitativo.....	96
Tabla 27. Análisis de Correlación de Spearman entre los tres métodos de medida de adherencia.....	97
Tabla 28. Análisis bivariable de resultados globales de adherencia obtenidos con el cuestionario SMAQ y la respuesta al régimen antiviral.....	97
Tabla 29. Análisis bivariable de resultados globales de adherencia obtenidos con el cuestionario SMAQ y la respuesta al régimen antiviral de duración 8 semanas.....	98
Tabla 30. Análisis bivariable de resultados globales de adherencia obtenidos con el cuestionario SMAQ y la respuesta al régimen antiviral de duración 12 semanas.....	98
Tabla 31. Análisis bivariable de resultados globales de adherencia obtenidos con el cuestionario SMAQ y la respuesta al régimen antiviral de duración 24 semanas.....	99
Tabla 32. Coordenada de la curva ROC y punto de corte de la curva para el registro de dispensaciones de farmacia y RVS12 global.....	102
Tabla 33. Coordenada de la curva ROC y punto de corte de la curva para el registro de dispensaciones de farmacia y RVS12 para los tratamientos con duración 24 semanas.....	104
Tabla 34. Acciones propuestas para prevenir o resolver los PRM y RNM detectados.....	108
Tabla 35. Análisis multivariable de los resultados en salud obtenidos con las IFs efectuadas.....	109
Tabla 36. Análisis de valoración del impacto de las IF realizadas.....	110

C. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Genoma y proteínas del VHC.....	2
Figura 2. Ciclo vital de replicación del VHC y dianas terapéuticas de algunos AAD.....	5
Figura 3. Prevalencia relativa de cada genotipo del VHC según carga global de la enfermedad en cada región.....	8
Figura 4. Modelo de Selección y Atención Farmacéutica para pacientes con Hepatitis C.	41
Figura 5. Flujo de actividad desarrollado en la Consulta de Atención Farmacéutica dirigida a pacientes VHC y coinfectados VIH/VHC.....	54
Figura 6. Resultados de efectividad obtenidos en pacientes naïve y pretratados.....	84
Figura 7. Resultados de efectividad obtenidos para los diferentes genotipos del VHC.....	85
Figura 8. Resultados de efectividad obtenidos según grado de fibrosis	85
Figura 9. Resultados de efectividad obtenidos en los pacientes cirróticos según grado de descompensación.....	86
Figura 10. Resultados de efectividad obtenidos según régimen AAD.....	87
Figura 11. Resultados de efectividad del régimen AAD según duración del régimen...	87
Figura 12. Análisis de curva ROC. Recuento de medicación sobrante y porcentaje RVS12 global.....	100
Figura 13. Análisis de curva ROC. Recuento de medicación sobrante y porcentaje de RVS12 obtenida con tratamientos de duración 12 semanas.....	100
Figura 14. Análisis de curva ROC. Recuento de medicación sobrante y porcentaje de RVS12 obtenida con tratamientos de duración 24 semanas.....	101
Figura 15. Análisis de curva ROC. Registro de dispensaciones de farmacia y RVS12 global.....	102
Figura 16. Análisis de curva ROC. Registro de dispensaciones de farmacia y RVS12 obtenida con tratamientos de duración 12 semanas.....	103
Figura 17. Análisis de curva ROC. Registro de dispensaciones de farmacia y RVS12 obtenida con tratamientos de duración 24 semanas.....	103
Figura 18. Tipo y frecuencias de PRMs detectados.....	105
Figura 19. Tipos de errores de medicación detectados y frecuencias.....	106

Figura 20. Regímenes de AADs implicados en las intervenciones farmacéuticas efectuadas..... 107

Figura 21. Clasificación de los RNMs detectados por los farmacéuticos107

D- SUMMARY

DEVELOPMENT AND RESULTS OF A PHARMACEUTICAL CARE PROGRAM FOR OUTPATIENTS WITH HEPATITIS C.

INTRODUCTION

Chronic infection with the hepatitis C virus (HCV) is a serious public health problem worldwide. The evolution of treatment in recent years has been spectacular. Direct-acting antivirals (DAAs) have improved the management of HCV infection. These medications are high efficacy (>90%), well tolerated, and the course of treatment is normally 12 weeks. Therefore, PegINF-free DAAs regimens have already become the new standard of care.

The access to DAAs into the clinical practice of hepatitis C has been fast. However, there are still many uncertainties about its effectiveness and safety in specific populations of patients. On the other hand, the high cost of these treatments requires a careful selection of patients and treatment regimens. These considerations highlight the need to implement pharmaceutical care programs (PCP) to patients with hepatitis C to optimize health outcomes and the resources for these treatments.

OBJETIVE

The main objective is to develop and evaluate a comprehensive PCP for hepatitis C outpatients treated with DAAs. The specific objectives were the followings:

- Describe the effectiveness and safety results of DAAs in patients with chronic hepatitis C.
- Analyse the adherence rate and the program's impact.
- Compare the results of adherence to DAAs in hepatitis C obtained with three methods: completion of the Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ), pharmacy dispensing records (PDR) and pill counts (PC)). And evaluate the ability of these three methods to predict the effectiveness of these treatments.

- Detect drug related problems (DRP), negative results associated with DDAs (NRD) and medication errors.
- Describe and classify the pharmaceutical interventions (PIs) and evaluate their impact on the health outcomes of patients.

MATERIAL AND METHODS

A retrospective study aimed at outpatients with chronic hepatitis C who started treatment with AAD was performed. The study was conducted between 1st April 2015 and 28st February 2016 in the pharmacy department of a general university hospital. Patient inclusion criteria was the following: ≥ 18 years, HCV infection, and treated with DAAs [ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (OBV/PTV/RTV), dasabuvir (DSV), sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV), sofosbuvir (SOF), simeprevir (SMV), daclatasvir (DCV) or peginterferon-alfa (PegINF) with or without ribavirin (RBV)] according to the criteria for treatment defined in clinical practice guidelines.

Effectiveness and safety of treatment with DAA.

The effectiveness of treatment with DAAs was defined as the achievement of sustained virologic response at week 12 post-treatment (SVR12) (viral load HCV lower to 15UI/mL at week 12 post-treatment).

To evaluate the safety of these treatments, the incidence and severity of adverse events (ADEs) related to DAAs was collected. The pharmacists proposed measures to reduce the toxicity of the DAAs in all patients who presented some ADE.

A protocol for the detection, classification and management of drug-drug interactions was designed. The pharmacists collected and analyzed the number of drug-drug interactions detected. Their clinical relevance and drugs involved was analyzed. Measures were proposed to reduce or avoid the possible effects of the drug-interaction detected.

Adherence to DAA treatment.

Adherence to DAAs was assessed using three methods: completion of the SMAQ, PC and PDR. A personalized program of patient education to improve adherence was implemented in all patients. Besides, an analysis of the adherence results obtained with the PDR, PC, and the SMAQ questionnaire with the obtaining of RVS12 was made to evaluate the ability of these three methods to predict the effectiveness of the DAAs treatments.

Measurement of PIs carried out during the PCP.

The PIs were documented and classified according to the classification proposed by the Pharmaceutical Research Group of the University of Granada (Spain). In addition, a specific system was designed to grade the impact and clinical relevance of each PIs.

RESULTS

128 patients were enrolled in the study and received at least one dose of DAA. Baseline characteristics in the population were: Main age of 55 years old, 63,3% males. 55.5% non-cirrhotic, 66.4% genotype 1b infection and 63.3% treatment-naïve to HCV. 7.0% patients were coinfecting with Human Immunodeficiency Virus (HIV) and 20.3% had psychiatric disorder. The most frequent DAA regimen was OBV/PTV/RTV+DSV (50.0%). The duration of treatment was 12 weeks in 77.3% of the patients.

Effectiveness and safety.

The global SVR12 rate was 96.1% in the intention to treat analysis (95%IC, 92.7-99.5). SVR12 was 98.8% in naive patients, 91.5% in pretreated patients with RBV and PegINF combination, and 100.0% in patients previously treated with boceprevir or telaprevir. These results were maintained across the different treatment regimens and genotypes. 90.6% of patients presented some ADEs during treatment, and most were grades 1-2 (89.6%). Only 14.06% developed any grade 3 ADEs. No patient died during the treatment. The most common ADEs were fatigue (53.9%), asthenia (42.2%), dizziness (35.9%), headache (28.9%). The pharmacists performed 149 PIs to reduce or eliminate these NRDs.

Pharmacists identified 165 drug-drug interactions in 87 patients and they had to intervene in 43.7% of the cases. Ten contraindicated drug interactions were detected and avoided. The therapeutic regimen that was most frequently involved in drug-drug interactions was OBV/PTV/RTV+DSV (48.5%). The highest risk of an interaction with the DAAs regimen was proton pump inhibitors (17.6%), antihypertensive agents (16.4%), medicinal herbs (10.9%) and lipid-lowering drugs (6.7%).

Adherence to DAA and prediction of the effectiveness of these treatments.

The global adherence to DAAs was: PC (96.4%), PDR (91.1%) and SMAQ (99.1%).

The statistical analysis showed that PDR method would be the best one to predict treatment failure. Patients with an adherence less than 66.6% measured by this method had a high probability of not achieving SVR12. The sensitivity and specificity for this cut-off point are 79.0% and 100.0% respectively.

Quality of the PCP.

A total of 324 PIs were made over 108 patients and 87.9% of these were accepted. The antiviral regimen with the most interventions was OBV/PTV/RTV+DSV+RBV (37.3%). 46.0% of the interventions were aimed to resolve NRDs and 54.0% to avoid any NRDs. 37.29% of DRPs detected were a consequence of a medication error. 80.95% of the PIs carried out and accepted to solve an NRD, improved the NRDs for which they were directed ($p \leq 0.001$). 97.3% of preventive interventions were accepted and prevented the appearance of some NRD ($p = 0.453$). According to the impact code implemented, 27.5% of the PIs performed had some impact about the effectiveness of DAA treatments, the 83.3% about the safety and 6.2% about its efficiency.

CONCLUSIONS

The implementation of a PCP in patients with HCV treated with DAAs could optimize the use of these treatments, improving the safety of these therapies.

The three adherence methods analyzed could be valid to measure adherence in patients with hepatitis C treated with DAAs. However, only the PDR method is shown as the best indicator of adherence to predict therapeutic failure.

Our results show that the clinical pharmacist could play an important role within the healthcare team.

E- RESUMEN

DESARROLLO Y RESULTADOS DE UN PROGRAMA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA A PACIENTES EXTERNOS CON HEPATITIS C.

INTRODUCCIÓN

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es un grave problema de salud pública en todo el mundo. La evolución del tratamiento para esta enfermedad en los últimos años ha sido espectacular. Los antivirales de acción directa (AAD) han mejorado el manejo de la infección por el VHC. Estos medicamentos presentan una elevada eficacia (>90%), son bien tolerados y la duración del tratamiento no suele superar las 12 semanas. Por ello, los regímenes con AADs sin interferón se han convertido en el nuevo estándar de tratamiento para esta enfermedad.

La entrada de los AADs en la práctica clínica de la hepatitis C ha sido rápida. Sin embargo, todavía existen muchas incertidumbres sobre su efectividad y seguridad en poblaciones específicas de pacientes. Por otro lado, el alto costo de estos tratamientos requiere de una selección cuidadosa de pacientes y de los regímenes de tratamiento. Estas consideraciones resaltan la necesidad de implantar programas de atención farmacéutica (AF) en pacientes con hepatitis C que inicien tratamiento con AADs, para optimizar los resultados en salud y la eficiencia de estos regímenes.

OBJETIVOS.

El objetivo principal del estudio fue desarrollar y evaluar un programa integral de atención farmacéutica dirigido a pacientes externos con hepatitis C tratados con AADs. Los seis objetivos específicos fueron los siguientes:

- Describir los resultados de efectividad y seguridad de los AADs en pacientes con hepatitis C crónica.
- Analizar la adherencia y el impacto del programa sobre la misma.
- Describir los resultados de efectividad y seguridad de los AADs en pacientes con hepatitis C crónica.

- Analizar la adherencia y el impacto del programa sobre la misma.
- Comparar los resultados de la adherencia a los AADs obtenidos mediante tres métodos: cumplimentación del Cuestionario de adherencia SMAQ, registro de dispensaciones de farmacia (RDF) y recuento de medicación sobrante (RMS). Y evaluar la capacidad de estos tres métodos para predecir la efectividad de estos tratamientos.
- Detectar los problemas relacionados con la medicación (PRM), resultados negativos asociados de los AAD (RNM) y errores de medicación
- Describir y clasificar las intervenciones farmacéuticas (IFs) y evaluar su impacto en los resultados de salud de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en pacientes externos con hepatitis C crónica que iniciaron tratamiento con AADs. El estudio se efectuó entre el 1 de abril de 2015 y el 28 de febrero de 2016 en el Servicio de Farmacia de un hospital general universitario. Los criterios de inclusión de pacientes fueron: ≥ 18 años, infección por VHC que iniciaran tratamiento con AADs [ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (OBV/PTV/RTV), dasabuvir (DSV), sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV), sofosbuvir (SOF), simeprevir (SMV), daclatasvir (DCV) o peginterferon-alfa (PegINF) con o sin ribavirina (RBV)] de acuerdo con los criterios de tratamiento definidos en las guías de práctica clínica.

Efectividad y seguridad del tratamiento con AAD.

La efectividad del tratamiento con AADs se definió como el logro de una respuesta viral sostenida en la semana 12 post-tratamiento (RVS12), definida por la obtención de carga viral de VHC $<15\text{UI/mL}$ en la semana 12 post-tratamiento.

Para evaluar la seguridad de estos tratamientos, se efectuó un registro de la incidencia y severidad de las EAs relacionadas con AADs. Los farmacéuticos propusieron medidas para reducir la toxicidad de los AADs en todos los pacientes que presentaron algún EA.

Se diseñó un protocolo para la detección, clasificación y manejo de las interacciones farmacológicas. Se analizó su relevancia clínica y los medicamentos implicados. Se propusieron medidas para reducir o evitar los posibles efectos de las interacciones detectadas.

Adherencia al tratamiento con AADs.

La adherencia a los AADs se evaluó con tres métodos: Complimentación del cuestionario SMAQ, RMS y RDF. Se llevó a cabo un programa personalizado de educación en todos los pacientes para mejorar la adherencia.

Además, se efectuó un análisis de los resultados de adherencia obtenidos con el RDF, RMS y el cuestionario SMAQ con la obtención de RVS12 para evaluar la capacidad de estos tres métodos para predecir la efectividad de los tratamientos AADs.

Medida de las IF realizadas durante el programa de AF.

Las IF realizadas se documentaron y clasificaron según la clasificación propuesta por el Grupo de Investigación Farmacéutica de la Universidad de Granada (España). Además, se diseñó un sistema específico para calificar el impacto y la relevancia clínica de cada IF.

RESULTADOS

128 pacientes se incluyeron en el estudio y recibieron al menos una dosis de AAD. Las características basales de la población fueron: Edad media 55 años, 63,3% varones, 55,5% no cirróticos, 66,4% genotipo 1b y 63,3% naïve para tratamiento del VHC.

7,0% estaba coinfectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el 20,3% tenía algún trastorno psiquiátrico (20,3%). El régimen AAD más frecuente fue OBV/PTV/RTV+DSV (50,0%). La duración del tratamiento fue de 12 semanas en el 77,3% de pacientes.

Eficacia y seguridad.

La tasa global de RVS12 fue del 96,1% en el análisis por intención de tratar (IC95%; 92,7-99,5). La RVS12 fue del 98,8% en pacientes naïve, 91,5% en pacientes pretratados con RBV y PegINF, y 100,0% en pacientes pretratados con boceprevir o telaprevir. Estos resultados se mantuvieron para la mayoría de los regímenes de tratamiento y genotipos.

El 90,6% de los pacientes presentaron EAs durante el tratamiento, y la mayoría fueron de grado 1-2 (89,6%). Solo el 14,06% presentaron EAs de grado 3. Ningún paciente falleció durante el tratamiento. Los EAs más comunes fueron fatiga (53,9%), astenia (42,2%), mareos (35,9%) y cefalea (28,9%). Los farmacéuticos realizaron 149 IFs para reducir o eliminar estos RNMs.

Los farmacéuticos identificaron 165 interacciones farmacológicas en 87 pacientes y tuvieron que intervenir en el 43,7% de los casos. Se detectaron y evitaron diez interacciones contraindicadas. El régimen terapéutico con más interacciones fue OBV/PTV/RTV+DSV (48,5%). Los grupos terapéuticos más implicados con interacciones de los AADs fueron inhibidores de la bomba de protones (17,6%), antihipertensivos (16,4%), plantas medicinales (10,9%) e hipolipemiantes (6,7%).

Adherencia al régimen de AAD y predicción de la efectividad de estos tratamientos.

La adherencia global a los AADs obtenida mediante tres métodos de medida de la adherencia fue: RMS (96,4%), RDF (91,1%) y cuestionario SMAQ (99,1%).

El análisis estadístico realizado mostró que el método del RDF sería el mejor para predecir el fracaso del tratamiento. Los pacientes con una adherencia menor al 66,6%, obtenida con este método tienen una alta probabilidad de no alcanzar la RVS12. La sensibilidad y especificidad para este punto de corte son 79,0% y 100,0% respectivamente.

Calidad del Programa de AF.

Se realizaron 324 IFs en 108 pacientes y el 87,9% fueron aceptadas. El régimen antiviral con más intervenciones fue OBV/PTV/RTV+DSV+RBV (37,3%). El 46,0% de las intervenciones se efectuaron para resolver RNMs y el 54,0% para evitar algún RNM. El 37,29% de los PRMs detectados fue consecuencia de un error de medicación. El 80,95% de las IFs para resolver un RNM y que fueron aceptadas, lograron mejorar los RNMs para los que estaban dirigidas ($p \leq 0,001$). 97,3% de las intervenciones preventivas fueron aceptadas y lograron prevenir la aparición de algún RNM ($p = 0,453$). Según el código de impacto implantado, el 27,5% de las IFs impactó sobre la efectividad de tratamiento antiviral, el 83,3% sobre su seguridad y el 6,2% sobre su eficiencia.

CONCLUSIÓN

El programa de AF en pacientes con VHC tratados con AADs, podría optimizar el uso de estos tratamientos, mejorando la seguridad de estas terapias.

Los tres métodos de medida de adherencia evaluados podrían ser válidos para medir la adherencia en pacientes con hepatitis C tratados con AADs. Sin embargo, solo RDF podría ser el mejor para predecir el fracaso terapéutico.

Nuestros resultados demostrarían que el farmacéutico clínico puede tener un papel importante dentro del equipo de salud que trata a estos pacientes.

INTRODUCCIÓN

En esta introducción vamos a describir algunos de los aspectos más relevantes del VHC y de la enfermedad que produce. Analizaremos cuales son las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad para tratar la hepatitis C.

Posteriormente, abordaremos el papel que el farmacéutico de hospital podría desempeñar en la implantación de programas de atención farmacéutica dirigidos a pacientes con hepatitis C, en el contexto de la era de los nuevos fármacos antivirales de acción directa (AAD).

1.1. VHC.

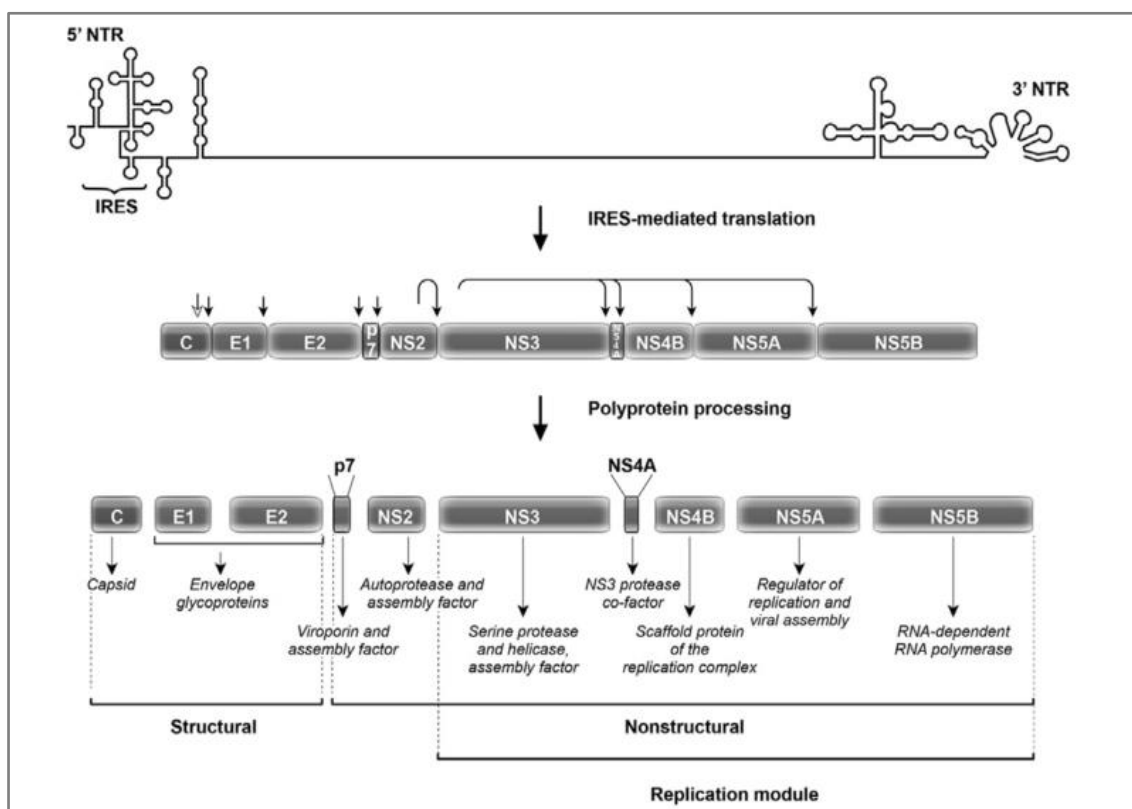
El virus de la hepatitis C, es un virus hepatotrope, que afecta principalmente a humanos⁽¹⁾. Fue descrito por primera vez en 1989 como el principal virus causante de hepatitis, que hasta esa fecha se identificaban como hepatitis no A, no B⁽²⁾. Fue clasificado en la familia *Flaviviridae*, género *Hepacivirus*⁽¹⁾.

1.1.1. ESTRUCTURA DEL VHC.

El VHC es un virus esférico de pequeño tamaño, de entre 50 y 65 nm. Su genoma está constituido por una única cadena de ARN de 9.600 nucleótidos de polaridad positiva, protegido por una estructura proteica que es la nucleocápside. La cápside protege al ARN vírico de la acción de las nucleasas del huésped, y además ocupa un papel fundamental en el reconocimiento celular durante la infección. La partícula viral está además envuelta por una envoltura derivada de las membranas celulares del hospedador, que posee proteínas glicosiladas transmembrana sintetizadas por el virus⁽³⁾.

El genoma viral codifica una única poliproteína de unos 3.010 aminoácidos, que sufre una serie de modificaciones para dar lugar, por acción de proteasas víricas y del huésped, a diez proteínas virales, cuatro de ellas con función estructural y seis proteínas no estructurales. En la figura 1 y en la tabla 1 se resumen la estructura del genoma del VHC, los genes, las proteínas codificadas por éstos y la función de las mismas.

Figura 1. Genoma y proteínas del VHC.



(Adaptado de: Dubuisson J, Cosset FL. *Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle-An update. Journal of Hepatology.* 2014;61:S3-S13)⁽⁴⁾.

Tabla 1. Proteínas codificadas por el genoma del virus del VHC y función de las mismas.

Proteína	Tipo	Función
CORE	Proteína estructural. Nucleocápside.	Encapsidación del ARN viral.
E1	Proteína estructural. Envuelta glicoproteica.	Entrada del virus en la célula huésped.
E2	Proteína estructural. Envuelta glicoproteica.	Entrada del virus en la célula huésped.
p7	Proteína estructural. Canal de iones.	Ensamblaje y liberación del virus.
NS2	Proteína no estructural.	Procesamiento de poliproteína viral. Ensamblaje viral. Componente del complejo de replicación.
NS3	Proteína no estructural.	Actividad serin-proteasa en procesamiento de la poliproteína viral. Actividad ATPasa helicasa en replicación del ARN del virus.
NS4A	Proteína no estructural.	Co-factor serin-proteasa NS3.
NS4B	Proteína no estructural.	Modifica las membranas del retículo endoplasmático para formar el complejo de replicación.
NS5A	Proteína no estructural.	Forma parte del complejo de replicación.
NS5B	Proteína no estructural.	ARN-polimerasa ARN-dependiente. Replicación del ARN viral

(Elaboración propia).

El ARN del virus contiene un único marco de lectura, que está flanqueado por las regiones 5' y 3' no codificantes. La región 5' posee el codón de inicio de la traducción (AUG), y permite la unión del genoma con el ribosoma de la célula del huésped. El orden de los genes codificantes en la hebra de ARN es el siguiente: 5'-C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS5A-NS5B-3' (Figura 1)⁽⁵⁾.

El producto del gen C (Core) lo constituye una proteína que forma la subunidad básica de la nucleocápside del virus. Los genes E1 y E2, codifican dos glicoproteínas de la envoltura: gp35 y gp70. Ambas son esenciales para la unión de las partículas víricas con los receptores en las células del huésped y su posterior fusión, y por tanto están implicadas en la entrada del virus dentro de la célula.

Los genes NS2 y NS3 son genes no estructurales, que codifican dos proteasas que intervienen en el procesamiento de la región no estructural del precursor proteico. Por otro lado, NS3 da lugar a una enzima con actividad helicasa, fundamental para la replicación del genoma del virus. El producto de NS4A por su parte, interviene como cofactor en la actividad helicasa de NS3.

El gen NS5B codifica la ARN-polimerasa ARN-dependiente necesaria para que pueda replicarse el ARN del virus. La NS5A, forma parte del complejo de replicación y parece estar implicada en la modulación de la respuesta inmune antiviral del huésped mediada por interferón. Finalmente, la zona codificante termina con un codón de parada⁽⁴⁾.

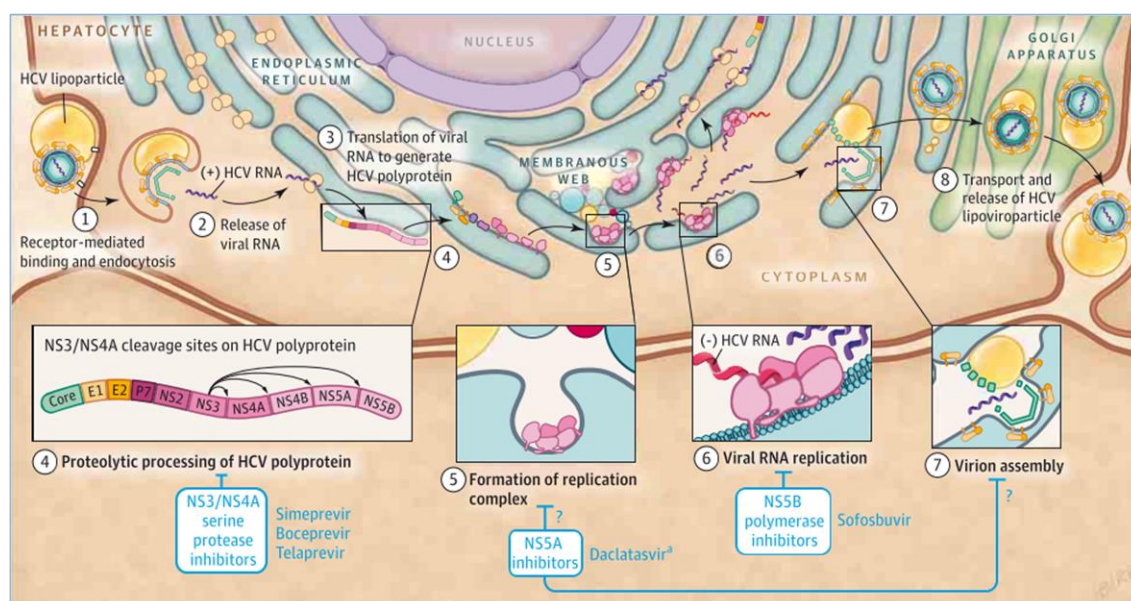
1.1.2. CICLO BIOLÓGICO DEL VHC.

El mejor conocimiento del ciclo viral ha sido fundamental para el desarrollo de nuevos fármacos dirigidos contra moléculas específicas del virus, con funciones importantes en el proceso infectivo. A continuación, comentaremos brevemente los aspectos más relevantes del complejo ciclo vital del VHC, como fundamento para comprender el mecanismo de acción de los fármacos AAD, así como la aparición de posibles resistencias a los mismos.

El VHC infecta fundamentalmente a los hepatocitos humanos⁽⁶⁾, aunque también el virus puede replicarse en otras células, como células del sistema inmunitario (monocitos y linfocitos T y B) y del tracto gastrointestinal⁽⁷⁾.

La replicación del VHC comprende varias fases, que se resumen en la figura 2⁽⁸⁾.

Figura 2. Ciclo vital de replicación del VHC y dianas terapéuticas de algunos AAD.



(Adaptado de Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlil S. *Treatment of Hepatitis C*. JAMA. 2014;312(6):631)⁽⁸⁾

En la infección primaria las partículas del VHC circulan por la sangre unidas a lipoproteínas del huésped, fundamentalmente lipoproteínas de baja densidad (low-density lipoprotein (LDL)) y muy baja densidad (very-low-density lipoprotein (VLDL)). Estas partículas lipovirales entran en contacto con los hepatocitos a través del endotelio fenestrado de los sinusoides hepáticos, interactuando con factores de acoplamiento y receptores en la superficie del hepatocito. El virus entra finalmente en la célula hepática por endocitosis mediada por clatrina.

Dentro de la célula, las partículas del virus quedan incluidas en un endosoma. Seguidamente se produce la bajada del pH en el interior del endosoma, lo que provoca un cambio conformacional en las glicoproteínas de la membrana del virus, lo que presumiblemente conduce a la fusión de las membranas viral y del endosoma, con la consiguiente liberación de la cápsida al citoplasma del hepatocito. Seguidamente, tiene lugar la traslación del ARN del virus al retículo endoplasmático del hepatocito, donde el ARN es rápidamente traducido por los ribosomas hepáticos a una poliproteína.

La acción de enzimas proteasas del huésped y otras codificadas por el virus posibilita la producción de diez proteínas virales maduras (tabla 1) en el retículo endoplásmico del huésped a partir de la poliproteína viral.

Dentro del retículo endoplasmático, las proteínas no estructurales NS4B, NS5A, NS5B y NS3/A4 formarán el complejo de replicación con el ARN del virus.

El complejo de replicación se asocia al retículo endoplasmático formando una invaginación en la membrana del retículo que se denomina red membranosa. En el interior de estos compartimentos, es donde tiene lugar la replicación de la hebra de ARN, para dar lugar a una hebra de ARN complementaria de sentido negativo, por la acción de la NS5B (ARN-polimerasa ARN-dependiente). Esta molécula servirá de molde para la fabricación de nuevas hebras de ARN de sentido positivo. Además, los genomas de ARN naciente se traducirán para producir nuevas proteínas virales. Finalmente, el nuevo ARN sintetizado es ensamblado, encapsulado y secretado fuera de la célula.

En el momento de la salida de la célula hepática, las partículas virales adquieren una cubierta lipoproteica derivada de la célula huésped.

Se ha observado en modelos experimentales que la infección de los hepatocitos, no solo puede hacerse a través de la llegada de viriones desde la sangre, sino también a través de la entrada del virus desde células vecinas, lo que se ha denominado propagación “en racimo” o “célula a célula”⁽⁹⁾. El mecanismo exacto que regula esta modalidad infectiva todavía no se conoce.

Un aspecto interesante a destacar del ciclo biológico del VHC es que, a diferencia de lo que ocurre con otros virus como el virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), por ejemplo, todo el proceso de replicación del VHC ocurre en el citosol de la célula del huésped. El genoma viral no entra en el núcleo celular.

Por esta razón el VHC no presenta, en principio, formas de reservorio estable de la infección⁽¹⁰⁾. Algunos autores atribuyen a este hecho la posibilidad actual de poder curar la enfermedad, si se selecciona la combinación antiviral adecuada⁽¹¹⁾.

1.1.3. VARIABILIDAD GENÉTICA DEL VHC.

El virus de la hepatitis exhibe una gran variedad genética. Esta variabilidad genética puede ser intragenómica, dando lugar a cuasiespecies del virus de la hepatitis C, e intergenómica, lo que ha dado origen a la existencia de genotipos y subtipos del virus. La trascendencia de esta variabilidad genética del virus no solo reside en importantes implicaciones en la epidemiología de la enfermedad, sino también en la patogenicidad del virus, su diagnóstico y plantea un desafío para el desarrollo de vacunas y tratamientos pangenotípicos.

La elevada variabilidad genética del virus, es el resultado de su elevada cinética de replicación y la falta de capacidad de la ARN-polimerasa NS5B dependiente de ARN para corregir errores durante el proceso de replicación viral. La vida media del virus en sangre es de 2,5-2,7 horas y existe una elevada replicación diaria (10^{12} partículas/día). La población de virus en un huésped presentan una gran variedad de genomas víricos, aunque próximamente relacionados⁽¹²⁾. Este modelo de distribución genómica se denomina cuasiespecies y confiere ventajas adaptativas al virus⁽¹³⁾, además de contribuir a largo plazo a la aparición de grupos de virus genéticamente diferentes, que se denominan genotipos.

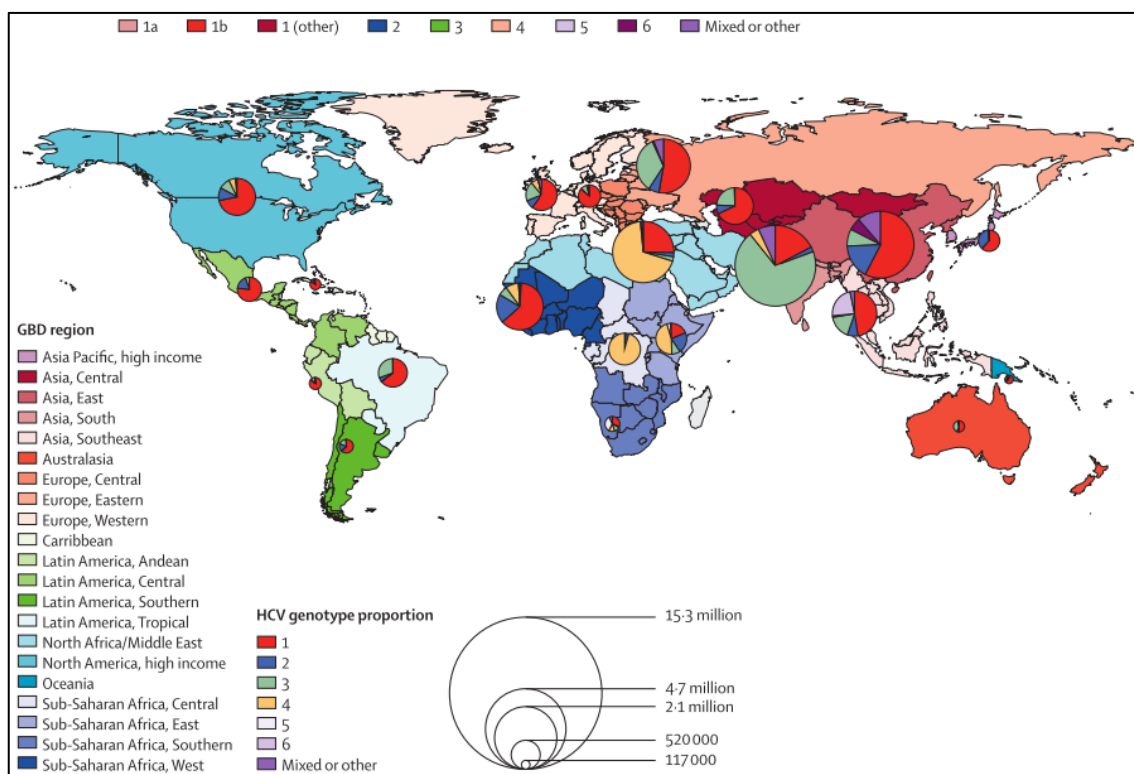
Los genotipos pueden a su vez clasificarse en diferentes subgrupos según el análisis filogenético en la secuencia de nucleótidos de su genoma⁽¹⁴⁾. Ha sido necesario establecer una clasificación y nomenclatura específica para definir los diferentes genotipos y subtipos específicos del VHC. En la actualidad, cada genotipo se denomina con una cifra (del 1 al 7), y cada subtipo se designa por una letra en minúscula según el orden de determinación^(15,16).

En la actualidad, se considera que existen 7 genotipos diferentes de VHC, que se diferencian globalmente en un 30-35% de los nucleótidos de su genoma; y 67 subtipos confirmados con 20 provisionales⁽¹⁷⁾. Las diferencias de nucleótidos que definen los subtipos están en torno al 15%^(17,18).

Existen diferencias en la distribución geográfica de los diferentes genotipos y subtipos del VHC. El genotipo 1 se considera el más prevalente en el mundo con el 44% de los casos. El genotipo 3 sería el segundo más prevalente, representando el 25% de los casos⁽¹⁹⁾. Los genotipos 2, 4 y 6 suman alrededor del 23% de todos los casos, mientras que el genotipo 5 constituye menos del 1% de los infectados en todo el mundo⁽²⁰⁾.

En la figura 3 se muestra la distribución geográfica mundial de los genotipos del VHC. Se identifican con colores la tasa de prevalencia del VHC en los diferentes países, y con gráficos circulares las frecuencias de los diferentes genotipos en las distintas regiones del planeta, aspecto que puede ser relevante por la distinta respuesta al tratamiento que presentan los diferentes genotipos del virus.

Figura 3. Prevalencia relativa de cada genotipo del VHC según carga global de la enfermedad en cada región.



(Adaptado de: Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(3):161–76)⁽¹⁹⁾.

En Europa, el genotipo predominante es el genotipo 1 (64,4%), seguido del genotipo 3 (25,5%), el 2 (5,5%) y el 4 (3,7%). En España, al igual que en Austria, Italia y Alemania, el genotipo 1 es el más prevalente, sobre el 60% de todos los genotipos encontrados⁽²¹⁾ y particularmente, el genotipo 1b se considera el más prevalente en nuestro país, como ocurre en el sureste del continente europeo y en la zona este de Asia⁽²⁰⁾.

El grupo Gehep (Grupo de Estudio de Hepatitis Víricas de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)), ha publicado recientemente los datos epidemiológicos del estudio GEHEP005. El grupo ha recogido y analizado datos epidemiológicos sobre el VHC de 29 hospitales españoles de 10 Comunidades Autónomas de España en el periodo comprendido entre 2000-2015. En este estudio, que pretendía afinar y actualizar los datos epidemiológicos del VHC en España, los autores estiman que el genotipo 1 es el genotipo más predominante en nuestro país (66,9%), seguido por el genotipo 3 (17,3%), genotipo 4 (11,4%), genotipo 2 (2,8%) y finalmente los genotipos 5 y 6 con el 0,1% y 0,02%, respectivamente. Dentro del genotipo 1, el subtipo 1b (37,9%) es el más prevalente frente al subtipo 1a (24,9%)⁽²²⁾.

1.1.4. EPIDEMIOLOGÍA DE LA HEPATITIS C.

Las hepatitis víricas, y en particular la hepatitis C, constituyen un problema de salud pública de primera magnitud⁽²³⁾.

Los datos reales de personas infectadas por el VHC en el mundo son desconocidos, y los datos que disponemos en la actualidad sobre la epidemiología del VHC están basados en estimaciones.

Según una revisión reciente avalada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que en el año 2015, 71 millones de personas (aproximadamente el 1% de la población mundial) estaban infectadas por el VHC en todo el mundo ^(19,23).

La infección por el VHC se distribuye de forma heterogénea en las diferentes regiones del planeta. Las regiones de Europa y el Mediterráneo oriental parecen presentar las tasas más altas de infección, pero existen variaciones en la prevalencia entre los países e incluso en regiones distintas dentro de un mismo país⁽²³⁾.

Las estimaciones obtenidas de la modelización sugieren que en todo el mundo en 2015, se habían producido 1,75 millones de nuevas infecciones por VHC (tasa de incidencia mundial: 23,7 por 100.000 habitantes)⁽²³⁾. Este es un dato alarmante que ha llevado a diferentes organizaciones sanitarias como la OMS, a la puesta en marcha de estrategias para intentar erradicar esta infección en todo el mundo⁽²⁴⁾.

En Europa, la prevalencia estimada del VHC en todo el continente es del 1,7%, contabilizando más de 13 millones de casos. La tasa de viremia del VHC promedio en el continente europeo es del 71,3%, con una población de casi 10 millones de pacientes con ARN positivo para el virus⁽²¹⁾.

En España, los datos disponibles de estudios publicados recientemente parecen indicar una prevalencia de infección por el VHC en adultos del 1,2% (correspondiente a unas 472.000 personas con positividad para ARN-VHC). Los genotipos en España más prevalentes serían: genotipo 1b (43,8%), 1a (25,5%) y genotipo 3 (19,6%)^(25,26), aunque el estudio GEHEP005 afina mucho más estos resultados y establece unas cifras más bajas, aunque se mantiene la misma tendencia de los datos en cuanto a la frecuencia de los diferentes genotipos^(22,27).

Es relevante señalar que existen importantes dificultades para conocer la incidencia real en nuestro país de la hepatitis C, debido en parte a que muchas de las infecciones agudas por el VHC cursan de forma asintomática y no se diagnostican. Y también por la infranotificación a los centros de vigilancia epidemiológica de los casos diagnosticados, especialmente antes de la entrada en vigor del Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se creó la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), donde se definía la lista de enfermedades de declaración obligatoria⁽²⁸⁾, y especialmente la Orden SSI/445/2015, de 9 de marzo, en la que se modifica la anterior lista de enfermedades de declaración obligatoria, incluyéndose la hepatitis C, como enfermedad de declaración independiente de otras causadas por virus hepatotropos⁽²⁹⁾.

En 2006, Bruguera y Forns analizaron la variabilidad geográfica del VHC y la prevalencia de la hepatitis C en España. Los autores concluyen que la prevalencia del VHC en individuos menores de 20 años es muy pequeña, y esta va aumentando a partir de los 30 años de edad⁽³⁰⁾.

El estudio del grupo Gehep aporta nuevos datos. La mayoría de los pacientes infectados en España por el VHC son hombres (67,9%). Los genotipos 1b y 2 son más prevalentes en mujeres, mientras que el genotipo 1a, 3 y 4 son más prevalentes en varones.

Además, existen diferencias en la media de edad de los pacientes infectados con los diferentes genotipos, donde los pacientes infectados con genotipo 4 y el subtipo 1b tienen las más bajas y las más altas medias de edad, respectivamente. Estas diferencias también se encuentran al comparar ambos sexos, particularmente para el subtipo 1b y el genotipo 2 comparado con el genotipo 3 y el 1a, respectivamente⁽²²⁾. En las diferencias entre los distintos sexos y en la distribución de los diferentes genotipos, parecen jugar un papel importante las vías de transmisión del VHC⁽³¹⁾.

1.1.5. VÍAS DE TRANSMISIÓN DEL VIRUS.

El VHC se transmite mayoritariamente por vía parenteral y/o por la exposición percutánea o de mucosas a sangre o hemoderivados infectados por el VHC.

En el ámbito de la asistencia sanitaria, hasta el año 1992 en el que se implementaron las técnicas de cribado, la transfusión de hemoderivados era la principal vía de contagio del VHC⁽³²⁾. Actualmente el riesgo de hepatitis C postransfusional se estima entre el 0,1- 0,001% en nuestro entorno, debido a la introducción de pruebas de screening en las transfusiones sanguíneas⁽³³⁾. No obstante, la transmisión nosocomial del VHC ha sido una importante vía de contagio del virus. Algunos autores indican que la cifras de transmisión nosocomial podrían suponer el 15-25% de los casos, y en general, el riesgo más importante está representado por las prácticas inseguras con respecto a las inyecciones y el incumplimiento de las normas de higiene adecuadas^(34,35).

En el ámbito doméstico, la transmisión intrafamiliar no está clara. El riesgo de transmisión en este caso estaría asociado al uso compartido de utensilios de higiene personal contaminados con sangre o derivados infectados⁽³⁶⁾.

El VHC también puede transmitirse por vía sexual, aunque la transmisión por esta vía no parece que sea muy efectiva. Puede tener un papel relevante en individuos con prácticas sexuales de riesgo, especialmente hombres que practican sexo con hombres y/o con contactos con múltiples parejas. El riesgo se incrementa si además existe coinfección con otras enfermedades de transmisión sexual como el VIH⁽³⁷⁾.

El número de casos de infección por el VHC es relativamente bajo en niños. Aun así, en la actualidad, la transmisión de madre a hijo es la causa más común de infección por el VHC en niños en los países desarrollados. El riesgo de transmisión vertical del VHC se estima en

aproximadamente 5% (3%-10%)⁽³⁸⁾. Es de destacar que el riesgo de infección es mayor en madres con elevada carga viral (CV) para VHC, mujeres coinfectadas con el VIH o en caso de rotura de membranas durante el parto⁽³⁹⁾.

Otras vías de transmisión del VHC incluyen el uso de drogas intranasales y otros modos de transmisión sanguínea, como la infección por procedimientos cosméticos (como tatuajes y perforaciones en el cuerpo), procedimientos de escarificación y circuncisión^(40,41).

1.1.6. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN PRODUCIDA POR EL VHC.

El VHC causa hepatitis aguda y crónica. Las manifestaciones clínicas de la hepatitis, tanto aguda como crónica, pueden variar entre una enfermedad leve o apenas sintomática y una dolencia grave de por vida⁽²⁷⁾.

1.1.6.1. Hepatitis C aguda.

Después de un largo periodo de incubación que puede variar entre 2 a 8 semanas, la infección por el VHC produce una hepatitis aguda, que en la mayoría de las ocasiones (80% de los casos) tiene un curso asintomático. Los pacientes que presentan sintomatología aguda, suelen presentar síntomas inespecíficos como fiebre, astenia, inapetencia y otros síntomas más específicos como náuseas y vómitos, dolor abdominal, ictericia, coluria, acolia y dolor articular. La aparición de formas de hepatitis aguda fulminante es muy rara⁽⁴²⁾.

La eliminación espontánea de la infección aguda por VHC ocurre dentro de los seis meses de la infección en el 15-45% de las personas infectadas en ausencia de tratamiento^(42,43).

La curación de una hepatitis C aguda va a estar determinada por la negativización del ARN del virus, la normalización de las enzimas hepáticas, en caso de que estas se encuentren elevadas, y finalmente, la persistencia de anticuerpos frente al VHC, que suele ocurrir más frecuentemente en pacientes infectados a edades tempranas (menos de 25 años), mujeres y pacientes con genotipo IL-28 CC.

1.1.6.2. Hepatitis C crónica.

Entre el 55-85% de los pacientes con hepatitis C aguda desarrollarán la infección crónica, si no reciben tratamiento adecuado para su proceso agudo. La cronificación de la hepatitis C se podría considerar la mayor complicación de la hepatitis C aguda⁽⁴³⁾.

La hepatitis C crónica se define por la persistencia del ARN-VHC durante un periodo superior a 6 meses tras el inicio de la infección.

Al igual que ocurre con la hepatitis C aguda, su forma de presentación es muy variable, con pacientes sintomáticos o no, con cifras elevadas de transaminasas o puntualmente normales, con serologías positivas para anticuerpos anti-VHC y positividad de ARN-VHC, y un amplio espectro de histología hepática, que abarca desde una mínima lesión hepática hasta el desarrollo de cirrosis hepática o hepatocarcinoma.

1.1.6.3. Fibrogénesis hepática.

La infección crónica por VHC puede desencadenar un proceso de fibrogénesis hepática.

La fibrosis hepática es un proceso patológico que consiste en la acumulación progresiva y desorganizada de colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular, elastina y fibronectina principalmente, en el parénquima hepático. La aparición de fibrosis avanzada es un prerrequisito para el desarrollo de cirrosis, que además incluye la generación de nódulos de regeneración y alteraciones en la microcirculación hepática. En la actualidad, la fibrosis hepática se considera un proceso de reparación tisular muy complejo, que se inicia tras un proceso de daño hepatocelular mantenido y en el que intervienen varios tipos celulares y citoquinas profibrogénicas. La infección crónica por el VHC se considera una de las principales causas de fibrosis hepática⁽⁴⁴⁾.

Aunque el mecanismo exacto por el cual el VHC da lugar a la fibrosis hepática no se conoce, se ha postulado que la infección por el VHC podría modular directamente la cascada de señales que conducen a la activación del proceso de fibrogénesis. Por otro lado, parece que la activación mantenida del sistema inmunitario por el VHC, pudiera ocasionar una inflamación crónica del hígado, lo que podría conducir a la fibrogénesis del tejido⁽⁴⁵⁾.

Recientes observaciones experimentales y clínicas han demostrado que la fibrogénesis hepática es un proceso potencialmente reversible una vez eliminado el agente causal⁽⁴⁴⁾. Se ha observado un aumento de la actividad de las colagenasas que degradan la matriz extracelular, y la desaparición de las células estrelladas hepáticas, implicadas en el proceso fibrogénico una vez erradicado el VHC⁽⁴⁶⁾. Sin embargo, el tiempo necesario para lograr la reversión significativa del daño puede durar años, y varía en función de la causa subyacente de la fibrosis y de la gravedad de la misma⁽⁴⁴⁾.

La evaluación de la gravedad del daño histológico ocasionado por la infección por el VHC, es fundamental para efectuar un adecuado seguimiento de los pacientes, el pronóstico de la enfermedad y establecer la estrategia terapéutica idónea. Suele utilizarse la escala METAVIR para clasificar los distintos grados de fibrosis hepática, que comprende 5 estadios de fibrosis (Tabla 2)⁽⁴⁷⁾.

Tabla 2. *Escala METAVIR. Clasificación histológica de la fibrosis hepática.*

Estadio de fibrosis	Grado de fibrosis
Estadio 0 (F0)	Ausencia de fibrosis.
Estadio 1 (F1)	Fibrosis leve. Fibrosis localizada en espacio portal.
Estadio 2 (F2)	Fibrosis moderada. Fibrosis periportal.
Estadio 3 (F3)	Fibrosis grave. Presencia de puentes de fibrosis entre espacios periportales y lóbulos hepáticos.
Estadio 4 (F4)	Cirrosis hepática. Pérdida de arquitectura hepática.

(Adaptado de: Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. Hepatology. 1996 Aug;24(2):289–93)⁽⁴⁸⁾.

Para valorar el grado de fibrosis hepática tradicionalmente se ha empleado la biopsia hepática, que sigue considerándose el método de referencia.

La biopsia hepática no solo permite determinar el estadio de fibrosis, sino también la actividad necroinflamatoria y la presencia de esteatosis. Sin embargo, presenta importantes inconvenientes como son su carácter invasivo, que no permite su utilización en todos los pacientes, el riesgo de complicaciones, su elevado coste, la falta de representatividad debida a que la muestra de tejido hepático puede no ser homogénea y la necesidad de personal experimentado para su interpretación⁽⁴⁹⁾.

Debido a estos inconvenientes, las actuales guías clínicas recomiendan la utilización de métodos no invasivos con elevados valores predictivos para la valoración del estadio de fibrosis, reservando la biopsia hepática para la evaluación de aquellos pacientes con enfermedades concomitantes o con valores discordantes en los métodos no invasivos⁽⁵⁰⁾.

Actualmente se dispone de una variedad de pruebas no invasivas para la determinación de fibrosis hepática, basadas en índices/marcadores sanguíneos y pruebas radiológicas.

Entre los primeros, se incluyen métodos que permiten estimar el grado de fibrosis a través de ecuaciones más o menos complejas, que tienen en consideración variables relacionadas o no con el proceso de fibrogénesis tales como niveles séricos de transaminasas, recuento de plaquetas, niveles sanguíneos de haptoglobina, bilirrubina o apolipoproteína AI y la edad del paciente. Entre estos métodos destacan el índice de relación de APRI, el índice FIB-4 y el FibroTest[®]^(51,52,53).

La elastografía hepática de transición (FibroScan[®]), es una técnica radiológica no invasiva que evalúa el grado de fibrosis del hígado a partir de la medida de la elasticidad hepática. Es una técnica muy utilizada en la actualidad en países desarrollados debido a su rapidez, facilidad y fiabilidad⁽⁴³⁾. El resultado de la prueba se expresa en kilopascales (KPa); y el valor cuantitativo obtenido es proporcional al grado de fibrosis hepática⁽⁵³⁾. Los valores de elasticidad que puede detectar el Fibroscan[®] están comprendidos entre 2,5 y 75 kPa y las personas sanas suelen tener en torno a 5,5 kPa⁽⁴⁸⁾.

En la tabla 3 se indica la correlación entre el grado de fibrosis hepática y los resultados obtenidos en el FibroScan[®].

Tabla 3. Correlación entre grados de fibrosis hepática y resultados del FibroScan®.

Grado de fibrosis	Resultado de FibroScan®
F0-F1	< 7,6 KPa
F2	7,7 - 9,2 KPa
F3	9,5 - 14 KPa
F4 o Cirrosis	> 14 KPa

Adaptado de: Bartres C, Lens S, Moreira VF, Garrido E. Hepatic elastography (Fibroscan) in hepatology. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2013;105(4):235⁽⁴⁸⁾.

La estadificación de la infección por el VHC es importante ya que identifica a los pacientes con enfermedad avanzada, un grupo que requiere un seguimiento especial y precisa de la priorización del tratamiento antes del desarrollo de cirrosis descompensada.

1.1.6.4. Cirrosis hepática y hepatocarcinoma.

Si no se trata, la infección crónica por VHC puede causar cirrosis hepática, insuficiencia hepática y hepatocarcinoma (CHC), consecuencia del proceso de fibrogénesis hepática⁽²³⁾.

La cirrosis hepática es un proceso patológico que se caracteriza por graves alteraciones histológicas del parénquima y del flujo sanguíneo hepático, que ocasionan una disminución más o menos significativa de la funcionalidad del hígado. La cirrosis puede clasificarse como cirrosis compensada o descompensada.

Hoy se sabe que la evolución de la fibrosis hepática hacia cirrosis y CHC es un proceso lento en la mayoría de los pacientes. Se estima que el riesgo de aparición de cirrosis hepática en pacientes con hepatitis C crónica es del 15-30% en un plazo de 20-30 años⁽²³⁾.

El VHC es uno de los principales agentes etiológicos que causa el CHC al generar un microambiente tisular inflamatorio, fibrogénico y carcinogénico en el hígado⁽⁵⁴⁾. El riesgo de desarrollar un CHC en personas con cirrosis es de aproximadamente 2-4% por año⁽²³⁾. Se considera que el VHC es responsable de aproximadamente el 24% de los casos de CHC a nivel mundial con especial prevalencia en los países desarrollados⁽⁵⁵⁾.

Se ha demostrado claramente que varios factores están asociados con la tasa de progresión de la fibrosis a cirrosis y CHC como son los siguientes: duración de la infección, edad de adquisición de la infección mayor de 40 años, sexo masculino, consumo abusivo de alcohol, coinfección por VIH y bajo recuento de CD4, coinfección con VHB y la inmunosupresión⁽⁵⁶⁾. Las condiciones metabólicas como la esteatosis, el sobrepeso, la diabetes y la existencia de ciertos polimorfismos genéticos en los pacientes VHC están surgiendo como cofactores independientes de la fibrogénesis hepática⁽⁴⁵⁾.

Una vez establecida la cirrosis, la evolución es impredecible. Puede mantenerse indolente, sin manifestar sintomatología alguna (cirrosis estable o compensada) durante muchos años, si bien existe un riesgo importante de progresar a cirrosis descompensada (3-6% anual) con importantes complicaciones (ictericia, encefalopatía, ascitis y hemorragia digestiva), resultado del fallo de la función hepática y de la hipertensión portal⁽⁵⁷⁾.

Para evaluar la situación clínica, la severidad de la cirrosis y el pronóstico de la enfermedad se utilizan diferentes índices y clasificaciones de gravedad basados en parámetros clínicos y analíticos. Los más utilizados son la clasificación modificada de Child-Plugh de gravedad de la cirrosis y el modelo de hepatopatía en etapa terminal MELD (Model for End-Stage Liver Disease)⁽⁵⁸⁾.

1.1.6.5. Manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis C.

En muchos casos la enfermedad asociada con la infección por VHC casos no se limita al hígado. Entre un 40-70% de los pacientes con hepatitis C crónica pueden desarrollar importantes manifestaciones extrahepáticas a lo largo de su vida, que pueden condicionar el pronóstico de la enfermedad.

Entre las manifestaciones extrahepáticas se incluyen la crioglobulinemia, glomerulonefritis, tiroiditis y síndrome de Sjögren, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y trastornos de la piel como porfiria cutánea tardía y liquen plano. La infección por el VHC puede también afectar al metabolismo lipídico, con niveles séricos de colesterol y triglicéridos menores a los esperados en los pacientes infectados por el VHC.

Además, las personas con infección crónica por VHC tienen más probabilidades de desarrollar disfunción cognitiva, fatiga, astenia y depresión, sin que esta sintomatología se correlacione con la severidad de la enfermedad hepática⁽⁵⁹⁾.

1.1.7. MORTALIDAD ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR VHC.

La infección por VHC es una causa importante de morbilidad, y se considera la principal causa de cirrosis y trasplante hepático, pero también puede originar la muerte de los pacientes que la sufren.

Aproximadamente 700.000 personas mueren en el mundo cada año por complicaciones relacionadas con el VHC, que incluyen la cirrosis, el CHC y la insuficiencia hepática⁽²³⁾. Se ha estimado que, si bien la incidencia de la infección por el VHC parece disminuir especialmente en el mundo desarrollado, la mortalidad secundaria relacionada con la infección por VHC continuará aumentando en las próximas décadas⁽⁶⁰⁾.

En España, se estimó que el número de muertes imputables al VHC fue de 4.342 en el año 2000 sobre un total de 360.391 fallecimientos, lo que permite calcular una tasa de mortalidad anual por enfermedad hepática en nuestro país de 10,65 muertes por cada 100.000 habitantes, resultando ser la causa de mortalidad por enfermedades transmisibles más elevada en España, incluso superior a la mortalidad relacionada con el SIDA⁽⁶¹⁾.

1.1.8. COINFECCIÓN VHC/VIH

El VHC y el VIH comparten rutas de transmisión, y por esta razón la infección por el VHC es una de las comorbilidades más frecuentes en los pacientes infectados por el VIH⁽⁶²⁾. Se estima que alrededor de 2,3 millones de personas de los 36,7 millones de personas en todo el mundo que están infectados por el VIH, presentan evidencia serológica de infección pasada o presente por el VHC (poseen anticuerpos anti-VHC positivos)⁽²³⁾.

Los datos recientes obtenidos de la cohorte EuroSIDA muestran que la prevalencia de anticuerpos anti-VHC en individuos infectados por VIH en Europa es el 32,4%. Sin embargo, la prevalencia de la positividad de los anticuerpos frente al VHC varía en las diferentes regiones europeas dependiendo de la ruta de adquisición predominante del VIH. En Europa oriental y meridional, donde la infección por VIH es adquirida principalmente a través del uso de drogas inyectables, el 58% y el 29% de los pacientes respectivamente, también son positivos para anticuerpos contra el VHC.

En el norte y el oeste de Europa, donde se adquiere la infección por el VIH principalmente a través de las relaciones sexuales entre hombres que tienen sexo con hombres, el 17% y 20% de los pacientes respectivamente, poseen anticuerpos anti-VHC positivos⁽⁶³⁾.

En España, la prevalencia de anti-VHC y la infección activa por el VHC en pacientes con VIH positivos es del 37,7% y del 22,1%, respectivamente⁽⁶⁴⁾.

Con el uso generalizado de la terapia antirretroviral (TAR), que reduce el riesgo de infecciones oportunistas asociadas al VIH, la enfermedad hepática relacionada con el VHC ha comenzado a superar a las enfermedades definitorias de SIDA, como una de las principales causas de muerte en los pacientes coinfectados VHC/VIH en algunos países desarrollados⁽⁶²⁾, pudiendo incrementar el riesgo de muerte en un 50% en este grupo de pacientes⁽⁶⁵⁾.

La coinfección con VIH afecta negativamente el curso de la infección por VHC y los pacientes coinfectados, especialmente las personas con inmunodeficiencia avanzada (recuento de CD4 <200 células/mm³), presentan una significativa aceleración de la progresión de su enfermedad hepática hacia la cirrosis, la cirrosis descompensada y el CHC en comparación con las personas mono infectadas⁽⁶⁶⁾.

Después de la infección por VHC, el desarrollo de una infección crónica por el VHC en pacientes infectados por el VIH es más frecuente, y cuanto más avanzada es la inmunosupresión el riesgo de cronificación es mayor. En la actualidad no se conocen los mecanismos exactos por los que se produce una aceleración de la progresión de la enfermedad hepática en los pacientes coinfectados VHC/VIH, pero la reducción significativa de la inmunidad celular ocasionada por el VIH podría favorecer una mayor replicación del VHC, lo que contribuiría a la cronificación de la infección en estos pacientes.

Por ello, los pacientes coinfectados constituyen un grupo de pacientes en los que se debe priorizar el tratamiento para la infección VHC, ya que se ha demostrado que la curación de la infección reduce de forma significativa el riesgo de descompensación hepática, el trasplante de hígado, el CHC y el riesgo de muerte por hepatopatía. Además, en este grupo, la curación de la infección parece reducir el riesgo de progresión de la infección por el VIH y las muertes por causa no hepática⁽⁶⁷⁾.

1.1.9. TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C.

1.1.9.1. Evolución histórica del tratamiento de la Hepatitis C.

Desde su descubrimiento en 1989, el avance en la terapéutica de la infección por el VHC ha sido espectacular, siendo necesario superar un largo y complicado camino hasta llegar al escenario actual, en el que disponemos de tratamientos con altísimas tasas de eficacia y escasa toxicidad.

El desarrollo científico que ha acompañado al tratamiento de la infección por el VHC ha supuesto una victoria terapéutica sin precedentes. La hepatitis C es hoy la única enfermedad crónica curable, y se abre un futuro esperanzador para la erradicación y el control de una enfermedad que afecta a millones de personas en todo el mundo⁽⁶⁸⁾.

A continuación, haremos un breve resumen histórico de lo que ha sido el desarrollo del tratamiento de la infección por el VHC.

El primer tratamiento para el VHC, se probó el mismo año del descubrimiento del virus, y se fundamentó en la utilización de interferón alfa subcutáneo. En aquel momento las tasas de respuesta al tratamiento no superaban el 10%⁽⁶⁹⁾. La suma de ribavirina (RBV) y la adición de una molécula de polietilenglicol al interferón aumentaron las tasas de curación hasta el 40-65%, según genotipos, presencia o no de cirrosis y comorbilidades. Sin embargo, los regímenes de interferón pegilado y RBV se asociaban con graves efectos adversos⁽⁷⁰⁾.

La biterapia fue el tratamiento estándar para la infección hasta el año 2011, en el que se introducen nuevos fármacos orales, telaprevir (TVR) y boceprevir (BOC), que inhibían directamente el ciclo de replicación del virus. Estos medicamentos, llamados AADs de primera generación, debían coadministrarse con RBV y peginterferón (PegINF). Con ellos se consiguió aumentar significativamente las tasas de respuesta viral sostenida (RVS). Sin embargo, solo eran efectivos en el tratamiento de pacientes con infección por genotipo 1⁽⁷¹⁾; y además, causaban frecuentes e importantes efectos adversos⁽⁷²⁾.

Desde octubre de 2015, se han ido incorporando nuevos AADs de segunda generación. Este nuevo panorama terapéutico ha permitido incrementar las tasas de curación por encima del 90% en la mayoría de los genotipos, incluso en aquellos pacientes con un perfil más desfavorable, como son los pacientes cirróticos o los no respondedores a tratamiento previo. Por otro lado, los AADs han posibilitado el desarrollo de regímenes libres de interferón, menos complejos y más seguros para todos los genotipos⁽⁷³⁾.

En la tabla 4 se resumen los diferentes AADs disponibles en nuestro país y algunas de sus características más relevantes.

Tabla 4. Clasificación, características y espectro de acción genotípico de los diferentes antivirales autorizados en España hasta el año 2017.

Tratamiento	Mecanismo de acción		Fármacos	Espectro de acción frente a genotipos de VHC
Antivirales de acción indirecta				
Tratamiento inicial	Inmunomodulador (inmunoestimulante)		Peginterferon- α (PegINF α) Peginterferon- β (PegINF β)	Pangenotípico
	Desconocido		Ribavirina (RBV)	Pangenotípico
Antivirales de acción directa				
Primera generación	Inhibidores de la proteasa NS3/4A		Boceprevir (BOC)	Genotipo 1
			Telaprevir (TVR)	Genotipo 1
Segunda generación	Inhibidores de la proteasa NS3/4A		Simeprevir (SMV)	Genotipo 1 y 4
			Paritaprevir (PTV)	Genotipo 1 y 4
			Grazoprevir (GZR)	Genotipo 1, 3 y 4
	Inhibidores NS5A		Daclatasvir (DCV)	Genotipo 1, 2 y 3
			Ombitasvir (OBV)	Genotipo 1, 4
			Elbasvir (EBR)	Genotipo 1, 3 y 4
	Inhibidores polimerasa NS5B	Nucleótidos No nucleótidos	Sofosbuvir (SOF)	Pangenotípico
			Ledipasvir (LDV)	Genotipo 1, 4, 5 y 6
			Dasabuvir (DSV)	Genotipo 1
Tercera generación	Inhibidores de la proteasa NS3/4A		Voxilaprevir (VOX)	Pangenotípico
			Glecaprevir (GLE)	Pangenotípico
	Inhibidores NS5A		Pibrentasvir (PBR)	Pangenotípico
			Velpatasvir (VEL)	Pangenotípico

(Elaboración propia).

1.1.9.2. Objetivos del tratamiento de la Hepatitis C.

En la actualidad con los nuevos AADs disponibles el objetivo del tratamiento de la hepatitis C es curar la infección por el VHC, para frenar la progresión de la cirrosis, evitar la descompensación hepática, las complicaciones extrahepáticas y la aparición de CHC, mejorando la calidad de vida de los pacientes y disminuyendo la mortalidad relacionada con el hígado⁽⁷⁴⁾.

Dada la imposibilidad de llevar a cabo en esta patología ensayos clínicos a largo plazo, que evalúen si los tratamientos consiguen estos objetivos primarios, se han buscado una serie de variables de respuesta subrogadas, que permitan correlacionarse con una variable clínica real.

La variable subrogada más utilizada en los ensayos clínicos es la obtención de la respuesta viral sostenida (RVS), definida como ARN-VHC indetectable a las 12 o 24 semanas tras finalización del tratamiento. El ARN viral debe ser medido mediante un método molecular sensible con un límite de detección $\leq 15\text{UI/mL}$. Tanto la RVS en la semana 12, como a las 24 semanas, han sido aceptadas como objetivo del tratamiento por las Agencias reguladoras en los Estados Unidos y en Europa, dado que la concordancia es del 99%⁽⁷⁵⁾. En estudios de seguimiento a largo plazo se ha demostrado que la consecución de una RVS, supone la cura definitiva de la infección por el VHC en más del 99% de los pacientes⁽⁷⁶⁾.

La RVS está generalmente asociada con la resolución de la enfermedad hepática en los pacientes sin cirrosis. En los pacientes cirróticos, recientes datos sugieren que, el logro de la RVS se asocia a una significativa reducción, pero no eliminación, del riesgo de CHC y de la mortalidad por todas las causas. No obstante, a pesar de que la fibrosis hepática puede revertir en mayor o menor grado en los pacientes cirróticos, el riesgo de complicaciones hepáticas como el fallo hepático y la hipertensión portal persiste^(77,78).

1.1.9.3. Valoración del paciente antes del tratamiento.

Previa a la instauración del tratamiento es necesario establecer la relación causal entre la enfermedad hepática y la infección por el VHC. Es fundamental investigar si existen otras posibles causas de hepatopatía crónica en el paciente o factores que puedan afectar a la historia natural y/o progresión de la enfermedad hepática⁽⁷⁴⁾.

Es recomendable la evaluación de la severidad de la enfermedad hepática previa al tratamiento, para identificar los pacientes con enfermedad más avanzada y cirrosis. Esto permitirá priorizar y seleccionar adecuadamente la terapia a utilizar en estos pacientes.

También es necesario efectuar una determinación del genotipo y subtipo, así como un análisis cuantitativo del ARN-VHC. La determinación del genotipo y subtipo condicionará el régimen terapéutico más adecuado y la cuantificación de la CV permitirá un seguimiento de la efectividad del tratamiento.

En la actualidad, la determinación del polimorfismo genético IL28B del huésped ha perdido su valor predictivo con las nuevas combinaciones de AADs⁽⁷⁴⁾, ya que tan solo conservaba su utilidad en las combinaciones con PegINF⁽⁷⁹⁾, no contempladas en las principales guías de tratamiento actuales, debido a las elevadas tasas de RVS obtenidas con las combinaciones de los nuevos AADs en la mayoría de genotipos y pacientes, y a la elevada toxicidad relacionada de los regímenes de interferón y RBV^(50, 74,80).

Las guías de práctica clínica actuales consideran que la realización de test de resistencia no es una prioridad al inicio del tratamiento en la era de los nuevos AADs⁽⁷⁴⁾, con la excepción de aquellos pacientes infectados por el genotipo 1a que reciban la combinación peginterferon- α (PegINF- α), ribavirina (RBV) y simeprevir (SMV)⁽⁷⁹⁾.

1.1.9.4. Contraindicaciones para el tratamiento de la infección por el VHC.

Los regímenes que contienen PegINF y RBV están absolutamente contraindicados en pacientes con enfermedades psiquiátricas como psicosis o depresión incontrolada y epilepsia. También en embarazadas, pacientes con enfermedad hepática descompensada y otras comorbilidades graves no controladas como la diabetes, la hipertensión, la insuficiencia cardíaca o la enfermedad tiroidea autoinmune⁽⁷⁹⁾.

En cuanto a los nuevos AADs, no existen en la actualidad contraindicaciones absolutas para su prescripción.

No obstante, se recomienda utilizar con precaución SOF en pacientes con insuficiencia renal grave, dado que este fármaco se elimina mayoritariamente por esta vía. Tampoco debería usarse en pacientes en tratamiento con amiodarona, a menos que este antiarrítmico no pueda sustituirse. Por otro lado, los regímenes que comprenden un inhibidor de la proteasa NS3-A4 como SMV, DSV potenciado con RTV y GZR no deberían usarse en pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B) o con cirrosis compensada, con episodios previos de descompensación, y están contraindicados en pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh C)⁽⁷⁴⁾.

1.1.9.5. Indicación del tratamiento de la hepatitis C crónica.

En el año 2015, en las principales guías terapéuticas para el tratamiento de la hepatitis C, se recomendaba el tratamiento de todos los pacientes afectados sin contraindicaciones, preferiblemente con regímenes terapéuticos libres de interferón^(27,81). No aconsejando el tratamiento en aquellos pacientes con una corta expectativa debida a comorbilidades no relacionadas con el hígado; y recomendando diferir el tratamiento en los pacientes con ninguna o moderada lesión hepática (F0-F1)⁽⁸¹⁾.

Además, las guías recomendaban la necesidad de priorizar el tratamiento para aquellos pacientes mono infectados y coinfectados con el VIH con un grado de fibrosis significativa (F2-F4) y/o manifestaciones extrahepáticas relevantes desde el punto de vista clínico, que comprometieran la situación clínica del paciente y su pronóstico. También se incluyeron, debido al riesgo epidemiológico, la priorización del tratamiento en mujeres infectadas en edad fértil con deseo de embarazo, y en aquellos pacientes con elevado riesgo de transmisión de la infección, aunque presentaran un grado de fibrosis F0-F1^(27,81).

La experiencia acumulada en la práctica real con respecto a la efectividad, tolerabilidad y seguridad de los regímenes frente al VHC libres de interferón demuestra los muchos beneficios, tanto intrahepáticos como extrahepáticos y epidemiológicos, que acompañan a la erradicación del virus.

Por lo tanto, las actuales guías terapéuticas continúan recomendando el tratamiento para todos los pacientes con infección crónica por VHC, excepto para aquellos con una corta expectativa de vida, que no puede ser remediada con el tratamiento contra el VHC, el trasplante de hígado u otra terapia dirigida^(80,74).

En consecuencia, las guías actuales han retirado las tablas de priorización del tratamiento, asumiendo que el objetivo último del tratamiento de la infección es la erradicación del VHC en los próximos años⁽⁸⁰⁾. En este sentido recomiendan a las diferentes Autoridades y Organizaciones Sanitarias, la adopción de medidas económicas y estrategias de planificación para acelerar el acceso al tratamiento con los regímenes de AADs a todos los pacientes, sin restricción^(80,82).

1.1.9.6. Opciones terapéuticas para el tratamiento de la hepatitis C crónica.

En la tabla 5 se indican los diferentes fármacos disponibles en Europa en el año 2015.

Tabla 5. *Diferentes fármacos disponibles en Europa en el año 2015, y su dosificación*

Fármaco	Presentación	Posología
PegINF-α2a	Solución para inyección subcutánea (sc) conteniendo 180,135 y 90mcg de PegINF-α2a	180mcg sc/semanal (o menos, si se precisa reducción de dosis)
PegINF-α2b	Solución para inyección sc conteniendo 50, 80, 100, 120 y 150mcg de PegINF-α2b	1,5mcg/Kg peso/semana (o menos, si se precisa reducción de dosis)
RBV	Cápsulas o comprimidos de 200mg	Si peso < 75kg: 3 cápsulas/ comprimidos vía oral (vo) por la mañana y 2 por la noche, con alimentos Si peso ≥ 75kg: 3 capsulas/comprimidos vo cada 12h, con alimentos
SOF	Comprimidos de 400mg	1 comprimido vo al día, con alimentos
SMV	Cápsulas de 150mg	1 cápsula vo al día, con alimentos
DCV	Comprimidos de 30 o 60mg	1 comprimido vo al día, con o sin alimentos
SOF/LDV	Comprimidos de 400mg SOF / 90mg LDV	1 comprimido vo al día con alimentos
PTV/OBV/RTV	Comprimidos de 75mg PTV / 12,5mg OBV / 50mg RTV	2 comprimidos vo al día por la mañana, con alimentos
DSV	Comprimidos de 250mg DSV	1 comprimido vo cada 12 horas, con alimentos

Adaptado de: Pawlotsky J-M, Al E. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014. ILC 2014 London. 2014;63:199–236⁽⁸¹⁾.

A continuación, se resumen en las tablas 6, 7 y 8 las principales pautas de tratamiento recomendadas en las guías de práctica clínica de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASL) del año 2014, y de la European Association for the Study of the Liver (EASL) del año 2015, así como en el Documento Consenso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) de abril de 2015 para los diferentes genotipos del VHC y tipos de pacientes.

Tabla 6. Tratamiento recomendado para pacientes monoinfectados VHC o coinfectados VHC/VIH con hepatitis C crónica sin cirrosis, incluyendo pacientes naïves y pretratados con la combinación PegINF y RBV.

Genotipo	PegINFα/ RBV/SOF	PegINFα/RBV/SMV	SOF/ RBV	SOF/ LDV	PTV/OBV/ RTV/DSV	PTV/OBV /RTV	SOF/ SMV	SOF/ DCV
1a	12s	Naïve y recaedores: 12s + 12s PegINFα + RBV. Respondedor parcial o nulo: 36s	No	8s-12s	12s + RBV	No	12s	12s
1b	12s			No	12s	No		12s
2	12s	No	12s	No	No	No	No	12s
3	12s	No	24s	No	No	No	No	12s
4	12s	Naïve y recaedores: 12s + 12s PegINFα + RBV. Respondedor parcial o nulo: 36s	No	12s	No	12s + RBV	12s	12s
5 y 6	12s	No	No	12s	No	No	No	12s

s: semanas de tratamiento.

Adaptado de: European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol. 2015 Jul;63(1):199–236 ⁽⁷⁹⁾

Tabla 7. Tratamiento recomendado para pacientes mono infectados VHC o coinfectados VHC/VIH con hepatitis C crónica con cirrosis compensada (Child-Pugh A), incluyendo pacientes naïves y pretratados con la combinación PegINF y RBV.

Genotipo	PegINFα/ RBV/SOF	PegINFα/ RBV/ SMV	SOF/ RBV	SOF/LDV	PTV/OBV/ RTV/ DSV	PTV/OBV /RTV	SOF/ SMV	SOF/ DCV
1a	12s	Naïve y recaedores: 12s	No	12 s + RBV, o 24s, o 24s + RBV	24s + RBV	No	12s + RBV, o	12s + RBV, o
1b	12s	Respondedor parcial o nulo: 24s		si predictores negativos de respuesta	12s + RBV	No	24s	24s
2	12s	No	16-20s	No	No	No	No	12s
3	12s	No	No	No	No	No	No	24s
4	12s	Naïve y recaedores: 12s Respondedor parcial o nulo: 24s	No	12s + RBV, o 24s, o 24s + RBV si predictores negativos de respuesta	No	12s + RBV	12s + RBV, o 24s	12s + RBV, o 24s
5 y 6	12s	No	No	12s + RBV, o 24s, o 24s + RBV si predictores negativos de respuesta	No	No	No	12s + RBV, o 24s

s: semanas de tratamiento

Adaptado de: European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015 Jul;63(1):199–236⁽⁷⁹⁾.

Tabla 8. Tratamiento recomendado para pacientes con hepatitis C crónica con cirrosis descompensada.

Tratamiento recomendado para pacientes VHC con hepatitis C crónica con cirrosis descompensada (Child-Pugh B y C), sin comorbilidades no incluidos en lista de espera para trasplante.		
Genotipo 2	SOF y RBV 16-20 semanas	
Genotipos 1, 4, 5 y 6	SOF/LDV y RBV 12 semanas	
Todos los genotipos	SOF/DCV y RBV 12 semanas	
Tratamiento recomendado para pacientes monoinfectados VHC o coinfectados VHC/VIH con hepatitis C crónica con cirrosis descompensada (Child-Pugh B y C), con contraindicación o no tolerancia para RBV no incluidos en lista de espera para trasplante		
Genotipos 1, 4, 5 y 6	SOF/LDV 24 semanas	
Todos los genotipos	SOF/DCV 24 semanas	
Tratamiento recomendado para pacientes VHC con hepatitis C crónica con cirrosis incluidos en lista de espera para trasplante.		
Child-Pugh A	Genotipo 2	SOF y RBV 16-20 semanas*
	Genotipos 1, 4, 5 y 6	SOF/LDV y RBV 12 semanas*
	Genotipo 1a	PTV/OBV/RTV, DSV y RBV 24 semanas
	Genotipo 1b	PTV/OBV/RTV, DSV y RBV 12 semanas
	Genotipo 4	PTV/OBV/RTV y RBV 12 semanas
	Genotipos 1 y 4	SOF, SMV y RBV 12 semanas
	Todos los genotipos	SOF, DCV y RBV 12 semanas*

*Estas combinaciones también están recomendadas en pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C) en lista de espera para trasplante, aunque los datos en pacientes con Child-Pugh C >12 puntos o con MELD score > 20 son limitados.

Adaptado de: European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol. 2015 Jul;63(1):199–236⁽⁷⁹⁾.

En los últimos años, han visto la luz nuevas actualizaciones de estas guías clínicas y documentos, resultado del frenético ritmo de cambio ocurrido en la terapéutica del VHC.

Numerosos fármacos nuevos con diferentes mecanismos de acción están disponibles y varios más se espera que estén aprobados en un futuro próximo. Las nuevas recomendaciones han desterrado definitivamente la utilización de las pautas con interferón, y apuestan por la utilización de las combinaciones de nuevos AADs en todos los genotipos y tipos de pacientes, dado las altas tasas de RVS (100% en algunos genotipos y grupos de pacientes) y escasos efectos adversos.

Además, un relevante número de ensayos clínicos y estudios de práctica clínica real con los AADs de segunda generación, han aportado datos reveladores sobre la duración de los tratamientos con las diferentes combinaciones de AADs de segunda generación, el posicionamiento terapéutico de las combinaciones de AADs de segunda y tercera generación en los distintos genotipos, grados de lesión hepática y comorbilidades que presentan los pacientes, y el papel que debería ocupar la ribavirina en el tratamiento de la hepatitis C.

1.1.9.7. Seguridad de los tratamientos con AAD de segunda generación.

Las combinaciones de AADs de segunda generación que contienen PegINF y RBV presentan un perfil de seguridad similar a la biterapia con estos fármacos, aunque pudiera aparecer algún efecto adverso (EA) nuevo, según el AAD utilizado.

Las combinaciones de AADs libres de interferón, son en general mejor toleradas, apenas se producen efectos adversos graves y suelen producirse muy pocas interrupciones del tratamiento por este motivo. Sin embargo, los datos en pacientes con cirrosis descompensada o en receptores de trasplante de hígado son escasos.

A continuación, se resumen brevemente los efectos adversos más característicos de PegINF, ribavirina y fármacos AADs de segunda generación utilizados en los pacientes estudiados en nuestro trabajo.

- Seguridad de los regímenes que incluyen AAD, peginterferón y ribavirina.

Las combinaciones de AAD que contienen PegINF y RBV presentan un elevado número de efectos adversos, entre los que destacan la astenia, los síntomas pseudogripales, las anomalías hematológicas y los trastornos neuropsiquiátricos. Estos efectos adversos ocasionaron la retirada prematura del tratamiento debido a EAs en el 10% a 14% de los participantes en los ensayos pivotaes de estos medicamentos⁽⁸³⁾. La mayoría de estos eventos adversos se pueden manejar de manera segura y efectiva mediante la reducción de la dosis y la monitorización periódica⁽⁸⁴⁾.

El síndrome pseudogripal, es uno de los efectos más frecuentes de la biterapia, y es característico del interferón. Su manifestación es temprana, suele ocurrir en las primeras semanas del tratamiento y se caracteriza por la aparición de fiebre, cefalea, mialgias, malestar general, fatiga y temblores. El síndrome pseudogripal tiende a atenuarse pasadas las 4-6 semanas de iniciada la terapia⁽⁸³⁾.

Entre las alteraciones hematológicas de PegINF y RBV destacan neutropenia, anemia, trombocitopenia y linfopenia. Suelen ser toxicidades de aparición precoz, y requieren de una vigilancia estrecha y periódica para su adecuado manejo. En algunos casos será necesario la disminución de la dosis de estos fármacos, y la administración de factores estimulantes de la hematopoyesis para asegurar la consecución del tratamiento y revertir estos efectos adversos⁽⁸⁵⁾.

La RBV puede inducir la aparición de anemia también en regímenes libres de interferón, por su toxicidad directa sobre los eritrocitos, produciendo una anemia hemolítica dependiente de la dosis, que generalmente es reversible tras la suspensión del fármaco⁽⁸⁶⁾.

Son frecuentes los problemas neuropsiquiátricos en los pacientes en tratamiento con RBV e PegINF. La depresión es una de las complicaciones más importantes durante la biterapia, que puede llegar a afectar hasta un 30-70% de los pacientes a lo largo del tratamiento⁽⁸⁷⁾. Además de la depresión, pueden aparecer otros síntomas como la fatiga, que representa probablemente el EA más prominente, ya que se desarrolla en hasta el 80% de los pacientes. También pueden ocurrir alteraciones del sueño, irritabilidad, ansiedad y alteraciones cognitivas en hasta el 50% de los casos⁽⁸⁸⁾.

Los síntomas neurovegetativos y somáticos, disminución del apetito, dolor y trastornos gastrointestinales, se desarrollan en las primeras semanas de tratamiento⁽⁸⁹⁾. Estos síntomas aparecen en la mayoría de los pacientes tratados con interferón y persisten durante toda la terapia. Los síntomas cognitivos y del estado de ánimo, que incluyen síntomas depresivos, anhedonia, alteraciones de la memoria y problemas de concentración, se desarrollan en una proporción menor de pacientes (15-50%) y en etapas posteriores del tratamiento, generalmente después de la semana 4, con mayor intensidad de síntomas depresivos después de la semana 8^(90,88).

EASL ha revisado la literatura y desarrollado recomendaciones para el manejo de los problemas de salud mental en pacientes infectados por el VHC, consciente de que estos no sólo están ocasionados por los tratamientos, sino también por la propia enfermedad, que parece contribuir a una mayor prevalencia de depresión, fatiga y trastornos cognitivos en pacientes no tratados con VHC⁽⁸⁸⁾.

Las reacciones adversas dermatológicas de la biterapia son bien conocidas, y abarcan un abanico muy amplio de toxicidades locales y sistémicas entre las que destacan: alopecia, dermatitis, eczema, prurito y xerosis de la piel, que pueden afectar de forma importante a la calidad de vida de los pacientes⁽⁹¹⁾. También, frecuentemente pueden aparecer otras toxicidades cutáneas más graves como la psoriasis, urticaria, fotosensibilidad (especialmente producida por RBV), erupciones y lesiones cutáneas como la necrosis local en la zona de administración de PegINF⁽⁹²⁾. En general, estos efectos adversos suelen ser reversibles, y en pocas ocasiones precisan de la interrupción del tratamiento, pero sí de la adopción de unas medidas básicas de cuidado de la piel para su control⁽⁹³⁾.

La biterapia también es responsable de importantes efectos adversos gastrointestinales. Trastornos como dolor abdominal, náuseas y vómitos, diarrea, dispepsia, flatulencia y sequedad de boca son muy frecuentes⁽⁹⁴⁾. Además, en pacientes con cirrosis descompensada el tratamiento con RBV y PegINF está contraindicado, por incrementar el riesgo de ascitis y fallo hepático⁽⁸³⁾.

El tratamiento con interferón puede inducir o exacerbar una multitud de trastornos relacionados con la autoinmunidad. Sin embargo, las enfermedades clínicamente manifestadas de este tipo son raras (1-2% de los pacientes). Entre estas patologías destacan la disfunción tiroidea autoinmune⁽⁹⁵⁾.

Por último, destacar que RBV produce significativos efectos teratogénicos. Las mujeres en edad fértil y sus parejas masculinas deben usar una forma eficaz de anticoncepción durante el tratamiento con RBV y durante un período de 6 meses después de que el tratamiento haya concluido⁽⁷⁹⁾.

- **Seguridad de los regímenes de AAD de segunda generación.**

Como comentábamos al inicio de este apartado, la toxicidad derivada de los AADs es asumible⁽⁹⁶⁾.

A continuación, se resumen los efectos adversos más característicos de cada uno de los AADs de segunda generación utilizados en los pacientes incluidos en esta tesis.

- **Simeprevir:** La tasa de discontinuación observada en los ensayos clínicos en distintos grupos de pacientes osciló entre el 0-15%^(97,98). El rash severo y la fotosensibilidad han sido descritos como las causas más frecuentes de la discontinuación del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes asociadas al tratamiento con SMV fueron rash (incluyendo fotosensibilidad), prurito y náuseas. También se observó un aumento de los niveles de bilirrubina, especialmente en pacientes en tratamiento con ribavirina.

En el ensayo COSMOS, los EAs más frecuentes, que aparecieron en más del 10% de los pacientes en tratamiento durante 12 semanas con SMV combinado con SOF sin RBV fueron: fatiga (25%), cefalea (21%), náuseas (21%), insomnio (14%) y prurito (11%). Cuando el tratamiento se extendía a 24 semanas, el tratamiento con SMV en combinación con SOF también causó mareos (16%) y diarrea (16%)⁽⁹⁹⁾.

- **Sofosbuvir:** La tasa de discontinuación por EAs en los grupos tratados es baja en los diferentes ensayos clínicos y en los distintos subgrupos de pacientes. Los EAs más frecuentes detectados fueron astenia, dolor de cabeza, insomnio, náuseas y prurito^(100,101). En el estudio POSITRON, también se observó elevación transitoria de las transaminasas en un elevado número de pacientes (22%)⁽¹⁰²⁾.

Debido a la mayoritaria eliminación de SOF por vía renal, las guías de práctica clínica recomiendan monitorizar la función renal durante el tratamiento con SOF⁽⁷⁴⁾.

- **Daclatasvir:** El perfil de seguridad general de DCV, ya sea en combinación con SOF con o sin RBV, o en combinación con PegIFN- α y RBV, sugiere que los EAs más comunes relacionados con este fármaco son: astenia, dolor de cabeza y náuseas. Aproximadamente un 16% de los pacientes discontinuaron el tratamiento por toxicidad⁽¹⁰³⁾.

- **Sofosbuvir/Ledipasvir:** Los EAs más comunes fueron anemia, infección del tracto respiratorio superior, cefalea y náuseas⁽¹⁰⁴⁾. Cuando SOF/LDV eran administrados con RBV los EAs encontrados eran similares al perfil de seguridad conocido de RBV⁽¹⁰⁵⁾.

Al igual que ocurría con los regímenes que contienen SOF, durante la administración de la combinación de SOF/LDV sería necesario monitorizar la función renal⁽⁸¹⁾.

- **Paritaprevir, potenciado con ritonavir, ombitasvir y dasabuvir:** En base a un análisis integrado de seguridad, prurito, fatiga, náuseas, astenia e insomnio fueron los EAs más comunes encontrados en los ensayos clínicos con esta combinación. Los EAs más frecuentes se consideraron relacionados con la RBV, pero el prurito se atribuyó al régimen de tres AADs.

Se produjeron eventos adversos graves en menos 2,5% de los casos. Las reducciones de la hemoglobina fueron consistentes con la hemólisis inducida por RBV, y se resolvieron en gran medida en la semana 4 después de la finalización del tratamiento. También se notificaron elevación asintomática de transaminasas hepáticas en plasma, que generalmente ocurrió dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento.

También, se observaron aumentos transitorios en la bilirrubina sérica indirecta en pacientes que recibieron RBV, relacionados con la inhibición de los transportadores de bilirrubina OATP1B1 y OATP1B3 por PTV y la hemólisis asociada. Se observó una mayor frecuencia de aumentos de la bilirrubina total en pacientes con cirrosis, especialmente descompensados⁽¹⁰⁶⁾.

- **Interacciones farmacológicas de los fármacos empleados en el tratamiento de la hepatitis C.**

Otro aspecto relevante de la seguridad de los fármacos utilizados para el tratamiento de la hepatitis C es el conocimiento de su perfil de interacciones farmacológicas, ya que este condiciona el manejo clínico de estos medicamentos, especialmente en el caso de los nuevos AADs, que se incorporan con limitada información sobre este aspecto al arsenal terapéutico.

El conocimiento de las interacciones medicamentosas de los fármacos que se emplean en la infección por el VHC permite maximizar la eficacia antiviral y evitar las toxicidades⁽¹⁰⁷⁾, y más si tenemos en cuenta que algunos autores estiman que la mayoría de los pacientes que inician tratamiento con los nuevos AADs presentan un riesgo elevado de sufrir interacciones farmacológicas⁽¹⁰⁸⁾. Por tanto, resulta de vital importancia la revisión minuciosa de todos los medicamentos, productos de herbolario, sustancias medicinales y drogas recreativas que toman los pacientes en tratamiento para la infección por el VHC⁽⁸⁰⁾.

Comprender los principales mecanismos implicados en las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de los nuevos AADs y otras drogas, es básico para su prevención y manejo, especialmente en los pacientes más críticos, como serían los pacientes con importantes comorbilidades, trasplantados o coinfectados⁽¹⁰⁹⁾.

Las interacciones farmacocinéticas pueden ocurrir en cualquier etapa del proceso de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos, pero la mayor parte de las interacciones con relevancia clínica suelen producirse durante los procesos de absorción y metabolismo.

Las interacciones ocurridas durante el proceso de absorción suelen estar condicionadas por la alteración del pH intestinal, o por la unión con algún otro fármaco o sustancia. Además, otro tipo de interacciones pueden ocurrir con proteínas transportadoras de fármacos, como la Glicoproteína-P (P-gp) y la proteína BCRP (Breast Cancer Resistance Protein), pudiendo afectar a la biodisponibilidad del fármaco, incrementado o disminuyendo su absorción⁽¹¹⁰⁾. Por otro lado, en el caso de las interacciones a nivel del metabolismo, suelen estar fundamentadas en la inhibición, inducción o la existencia de sustratos de sistemas enzimáticos implicados en el metabolismo de los fármacos, como es el caso del sistema citocromo P450 y sus isoenzimas.

Los AADs para el tratamiento del VHC son metabolizados por estas vías, y por tanto pueden originarse importantes interacciones, que afecten de forma relevante las concentraciones farmacológicas de estos fármacos. En la tabla 9 se resumen las principales rutas metabólicas de los AADs de segunda generación, que pueden conducir a interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con estos medicamentos.

Tabla 9. Principales rutas metabólicas de los AADs de segunda generación.

AAD	Sustrato	Efecto	Intensidad clínica de la interacción	Comentarios
SMV	CYP3A4 P-gp	Inhibición de OATP1B1 y MRP-2 Inhibición de CYP3A4 y P-gp intestinal	Moderada	Eliminación biliar
PTV/RTV	CYP3A4 P-gp y OATP1B1/3	Inhibición de CYP3A4 hepática Inhibición de P-gp, BCRP intestinal Inhibición de OATP1B1/3	Significativa	Efavirenz y rilpivirina contraindicados. Hiperbilirrubinemia
SOF	Captresina esterasas quinasas P-gp y BCRP	A, y Inhibición de P-gp intestinal	Baja	Eliminación renal 80% y biliar 14%
DSV	CYP2C8, 3A4, y 2D6 P-gp y BCRP	Inhibición de UGT1A1 Inhibición de OATP1B1	Significativa	
DCV	CYP3A4 P-gp	Inhibición de OATP1B1/3 y P-gp	Moderada	Incremento de la exposición a estatinas. Darunavir/RTV incrementa la exposición a DCV
LDV	P-gp y BCRP	Inhibición de P-gp y BCRP intestinal Inhibición de OATP1B1/3	Baja	Incrementa exposición a estatinas
OBV	CYP3A4 P-gp y BCRP	Inhibición de CYP2C8 y UGT1A1	Significativa	

BCRP: Breast cancer resistance protein; MRP: Multidrug resistance protein; OATP: Organ anion transporter protein; P-gp: P- glycoprotein; UCT: Uridin-glucoronil-transferase. Adaptado de: Soriano V, Labarga P, Barreiro P, Fernandez-Montero J V, de Mendoza C, Esposito I, et al. Drug interactions with new hepatitis C oral drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015 Mar;11(3):333–41⁽¹⁰⁷⁾.

1.1.10. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIVIRAL DEL VHC: IMPORTANCIA Y ESTRATEGIAS DE MEJORA.

La OMS define la adherencia terapéutica como la medida en que el comportamiento de una persona (tomar un medicamento, por ejemplo) se corresponde con las recomendaciones proporcionadas por un profesional de la salud. En la definición de la OMS, se hace especial énfasis en establecer que cumplimiento y adherencia no son términos sinónimos e intercambiables. La principal diferencia es que la adherencia requiere el acuerdo del paciente con las recomendaciones proporcionadas por el profesional sanitario, mientras que el cumplimiento no incluye este matiz⁽¹¹¹⁾.

Son muchas las consecuencias derivadas de una mala adherencia al tratamiento de la hepatitis C, ya que puede dar lugar al fracaso terapéutico, ineficiencia y aparición de resistencias, agravamiento del estado clínico del paciente o incremento de las necesidades de asistencia sanitaria y del gasto sanitario, y en consecuencia, la falta de adherencia genera un importante problema de salud pública⁽¹¹²⁾.

La importancia de la necesidad de medir la adherencia al tratamiento se fundamenta en dos aspectos fundamentalmente. El primero es que los pacientes, y especialmente los pacientes con enfermedades crónicas, pueden presentar problemas en el seguimiento de las recomendaciones de los profesionales sanitarios cuando se toman su tratamiento, y estas dificultades pueden repercutir negativamente en la consecución de los objetivos terapéuticos planteados. Y, en segundo lugar, es que a pesar de que es difícil determinar en qué medida el nivel de adherencia al tratamiento afecta a la respuesta al mismo y a las posibilidades de curación, es casi el único factor que puede afectar en el resultado final del tratamiento, sobre el que el paciente puede influir⁽¹¹³⁾.

En la actualidad se disponen de pocos datos de adherencia con los nuevos AADs, aunque empiezan a publicarse datos en práctica clínica real, que parecen indicar que los porcentajes de adherencia con estos tratamientos son muy elevados⁽¹¹⁴⁾.

Para medir la adherencia al tratamiento pueden emplearse diferentes métodos. En la práctica clínica habitual los métodos más utilizados son: los registros de dispensaciones y el recuento de fármacos dispensados por los servicios de farmacia, y la adherencia declarada por el paciente mediante el empleo de cuestionarios de adherencia o entrevista. Ninguno de estos métodos se considera de referencia, ya que todos presentan ventajas e inconvenientes⁽¹¹⁵⁾.

1.2. LA FARMACIA HOSPITALARIA EN LA ATENCIÓN AL PACIENTE CON HEPATITIS C CRÓNICA.

1.2.1. LA UNIDAD DE ATENCIÓN A PACIENTES EXTERNOS DEL SERVICIO DE FARMACIA: MISIÓN, VALORES Y ACTIVIDAD.

La Unidad de Atención a Pacientes Externos (UAPE), es una unidad funcional dependiente del Servicio de Farmacia, que desarrolla su actividad sobre pacientes no ingresados en el hospital (pacientes externos).

Tiene por misión la provisión de una farmacoterapia integral y eficiente a los pacientes externos del hospital, de forma corresponsable con el resto del equipo pluridisciplinar, añadiendo calidad al proceso asistencial de manera que se contribuya a mejorar el estado de salud de los pacientes y de la sociedad en general.

Los valores de la UAPE se fundamentan por tanto en tres aspectos diferenciados pero coordinados:

- “Asistencia técnica” en la utilización de los medicamentos dirigida a pacientes externos y resto de los profesionales sanitarios.

- “Asistencia logística del medicamento”, ya que en la UAPE y en el Servicio de Farmacia en el que esta área está integrada, se llevan a cabo actividades de evaluación y selección, adquisición, elaboración y preparación, adecuada conservación y dispensación de medicamentos y material sanitario dirigidos a pacientes externos.

- “Seguimiento clínico del paciente externo”, desarrollando programas específicos de atención farmacéutica (AF) y promoviendo la comunicación y el intercambio de información entre el farmacéutico, el paciente y el resto del equipo asistencial, para mejorar los resultados en salud de los pacientes.

Por tanto, en la UAPE se llevan a cabo actividades de gestión, evaluación de medicamentos, y de AF, estableciendo un adecuado seguimiento en cada caso y desarrollando actividades de educación sanitaria e información sobre los tratamientos y productos dispensados. Además de promover un uso racional de los medicamentos.

1.2.2. ATENCIÓN FARMACÉUTICA. CONCEPTO Y MODELOS DE PROVISIÓN DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA.

Helper y Strand, definieron la atención farmacéutica como la actividad en la que el farmacéutico asume la responsabilidad de las necesidades farmacoterapéuticas del paciente, y responde de este compromiso ante el paciente, el resto del equipo asistencial y la sociedad en general⁽¹¹⁶⁾.

El objetivo final de la AF es incrementar la efectividad, seguridad y eficiencia en el uso de los medicamentos, para contribuir a mejorar los resultados en salud y la calidad de vida de los pacientes.

Tradicionalmente, este compromiso adquirido por el farmacéutico llevaba implícito la integración activa del farmacéutico con el resto del equipo multidisciplinar, un contacto directo con el paciente y la búsqueda de la eficiencia y la efectividad de los tratamientos⁽¹¹⁷⁾.

Estos compromisos siguen estando vigentes en la actualidad en el ámbito del desarrollo de la AF en la UAPE, pero debido al cambio en el marco sanitario y social que rodea al paciente, el tradicional modelo de AF (modelo CMO: costes-medicamento-organización), centrado en el medicamento y en el seguimiento farmacoterapéutico con una visión fragmentada del paciente, que prioriza las primeras visitas y los cambios de tratamiento, se ha quedado anticuado. La tendencia actual es hacia un cambio en el modelo de provisión de AF, no centrada tanto en el medicamento sino en el paciente⁽¹¹⁸⁾.

El nuevo modelo de AF dirigido a pacientes externos debe sustentarse en tres pilares fundamentales que son: atención centrada en el paciente de carácter pluridisciplinar, excelencia en el conocimiento y evaluación de resultados. Por lo que, el clásico modelo CMO de provisión de AF, debe necesariamente ser redirigido en un futuro hacia un rebautizado modelo CMO: capacidad-motivación-oportunidad.

- Capacidad: Entendida como la aptitud de proveer a todos los pacientes de una AF integral, continuada y ajustada a sus necesidades, y no solo centrada en los aspectos meramente farmacoterapéuticos⁽¹¹⁷⁾.

- Motivación: Para poder alinear objetivos a corto plazo con objetivos a largo plazo en relación con la farmacoterapia. Esto implica establecer una relación con los pacientes más profunda, que genere en el paciente una motivación sanitaria que le ayude a cumplir los objetivos terapéuticos estratégicamente planificados a corto y largo plazo. La herramienta fundamental del farmacéutico para conseguir este objetivo es la entrevista motivacional⁽¹¹⁷⁾.

- Oportunidad: Este concepto enfatiza sobre la idea de la necesidad de efectuar una AF más allá de la presencia física del paciente en la UAPE, adoptando decisiones en tiempo real o tiempo útil, que permitan a los pacientes cumplir con los objetivos terapéuticos planteados. Es necesario dejar de pensar que trabajamos para el hospital, sino desde el hospital. Para ello se precisará de la implantación de tecnologías de la información y comunicación (TIC)⁽¹¹⁷⁾.

Esta nueva concepción de la AF, obliga al replanteamiento de nuestra profesión y a acoger la idea de que los cambios sociales junto con el mayor acceso a la información sitúan hoy al paciente en una nueva posición de relación con el sistema sanitario⁽¹¹⁹⁾.

La relación entre paciente-profesional sanitario ha dejado de ser paternalista para pasar a ser una relación más participativa del paciente en la toma de decisiones que afectan a su salud⁽¹¹⁹⁾.

La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) ha impulsado un ambicioso proyecto (proyecto MAPEX, Mapa Estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Externo), para orientar la actividad farmacéutica en las consultas farmacéuticas de la UAPE hacia el nuevo modelo CMO de AF⁽¹¹⁸⁾.

1.2.3. EL MODELO CMO EN LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA DIRIGIDA A PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA.

Como hemos visto hasta ahora en este texto, la hepatitis C crónica presenta una serie de características comunes a otras patologías crónicas que obligan a una adecuada planificación y gestión, para mejorar la eficiencia en la utilización de los recursos sanitarios y los resultados en salud de los pacientes. Es por ello, que en la provisión de un programa de AF dirigido a estos pacientes, se deben seguir unas líneas estratégicas comunes a todas las patologías crónicas.

En este sentido, en el año 2012, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad puso en marcha el Plan Estratégico para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud, que establece a grandes rasgos cuales deben ser estas líneas de actuación y los objetivos que se persiguen ⁽¹²⁰⁾. El Plan Estratégico del Ministerio fue el motor que impulsó el desarrollo del actual Plan Estratégico sobre AF al Paciente Crónico, elaborado por la SEFH en el año 2012⁽¹²¹⁾, y cuyas directrices deben servir de referencia para la provisión de un programa de AF dirigido a pacientes con hepatitis C crónica.

El programa de AF dirigido a pacientes con hepatitis C debe contemplar intervenciones como las siguientes:

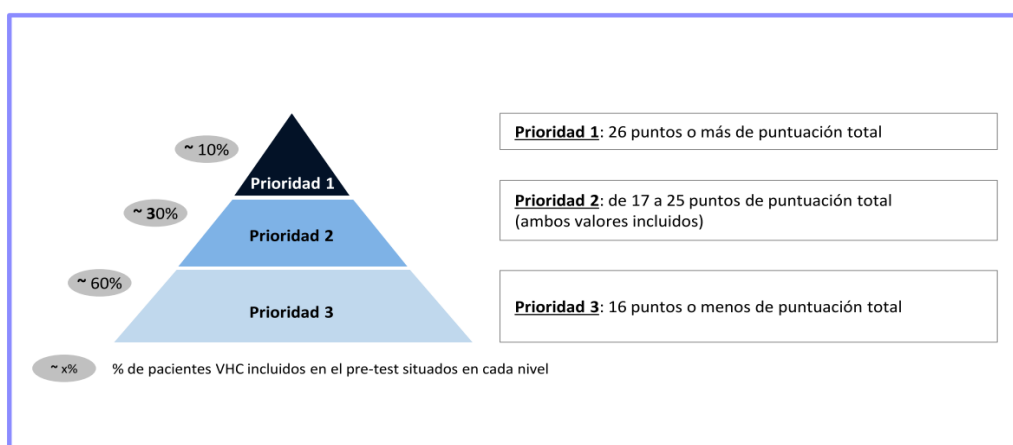
- Evaluación individualizada de la complejidad del paciente con hepatitis C crónica, que incluya además del diagnóstico clínico del paciente, su grado funcional, y su situación social, psicoafectiva y familiar y otros aspectos que puedan influir en los resultados de la farmacoterapia utilizada para el tratamiento de la hepatitis C.

- Una estratificación previa de los pacientes con hepatitis C, que permita identificar a aquellos con mayor necesidad de cuidados y mayor gravedad. Para ello podríamos implementar el modelo de selección y atención farmacéutica de pacientes con hepatitis C de la SEFH⁽¹²²⁾. En este modelo de selección se incluyen 3 niveles de prioridad y 16 variables de estratificación, que se agrupan en 4 tipos (variables demográficas, sociosanitarias y del estado cognitivo y funcional, variables clínicas y de utilización de recursos sanitarios y variables relacionadas con la medicación). A todas estas variables se les asigna un peso relativo que varía entre 1 y 4 puntos, en función de su importancia para la medición del riesgo global del paciente.

En el modelo de selección de pacientes VHC propuesto por la SEFH, los pacientes con una puntuación menor o igual a 16 puntos están en el nivel de prioridad 3. Los que presentan 17 a 25 puntos estarán en el nivel 2 y los que presentan 26 puntos o más estarán en el nivel 1 de prioridad⁽¹²²⁾, y se corresponderán con los pacientes más complejos y con elevado riesgo global. En la figura 4 se recoge una representación del modelo de selección y AF de pacientes con hepatitis C de la SEFH, inspirado en el modelo Kaiser Permanente⁽¹²³⁾.

En cada nivel de prioridad se llevarán a cabo una serie de actuaciones específicas. Estas actuaciones son acumulativas, de tal manera que a los pacientes de prioridad 1 se les efectuará las actuaciones propias de dicho nivel más las del nivel prioridad 2 y 3.

Figura 4. Modelo de Selección y Atención Farmacéutica para pacientes con Hepatitis C.



Adaptado de: SEFH. Modelo de Estratificación Selección y Atención Farmacéutica al paciente VIH y/o VHC de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria 2015⁽¹²²⁾.

- Las actuaciones de carácter preventivo y/o rehabilitador tomarán gran importancia en estos pacientes, dada su capacidad para evitar la progresión de la hepatitis C y la recuperación de los episodios de descompensación de esta enfermedad, como ocurre con otras enfermedades crónicas.

- Las intervenciones farmacéuticas deberán ir dirigidas a implicar y corresponsabilizar al paciente y su entorno familiar en la gestión de su propio proceso asistencial, fomentando su participación, la educación sanitaria y el autocuidado.

- Las IF estarán enfocadas de manera que se facilite la coordinación eficaz, tanto entre niveles asistenciales como entre la red social y sanitaria que envuelve al paciente, lo que redundará en una mejora de la sostenibilidad del sistema sanitario a través de un uso más eficiente de los recursos.

El objetivo propuesto con todas estas actividades es el de ofrecer una atención sanitaria y social integral, con una respuesta multidisciplinar a las necesidades de los pacientes en relación con la promoción y prevención de la salud, contribuyendo así a su recuperación y al uso coste-efectivo de los recursos.

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) constituye un problema de salud pública de alcance mundial, siendo la principal causa de cirrosis hepática, hepatocarcinoma y trasplante hepático.

La evolución del tratamiento en los últimos años ha sido espectacular. Hasta el año 2011, la terapia estándar y única disponible, consistía en la combinación de interferón pegilado α -2a o α -2b junto con RBV durante 24-48 semanas. Sin embargo, la biterapia presentaba discretos porcentajes de respuesta (en torno al 50% para algunos genotipos y en el mejor de los escenarios) asociados a importantes efectos adversos.

La llegada de los fármacos AAD ha perfilado un futuro prometedor para el tratamiento de la hepatitis C, incluso para aquellos pacientes con un perfil terapéutico más desfavorable. Tanto es así, que algunas organizaciones sanitarias como la OMS, han puesto en marcha ambiciosos programas para erradicar la enfermedad en todo el planeta en los próximos años.

Las nuevas generaciones de AADs frente al VHC han permitido incrementar las tasas de respuesta (definidas como respuesta viral sostenida) al 90% en todos los subgrupos de pacientes, a través de regímenes libres de interferón sencillos y bien tolerados. Es por ello, que los nuevos tratamientos abren un amplísimo campo para el desarrollo profesional y la participación del farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria por varios motivos:

- Se van a emplear tratamientos para una patología grave, que requiere de pacientes activos y formados para su autocuidado fuera del entorno controlado del hospital.
- Las pérdidas de efectividad por mala adherencia y la iatrogenia debida a interacciones evitables en regímenes con múltiples fármacos, pueden poner en peligro la efectividad y seguridad de los tratamientos.
- El elevado impacto económico de estos medicamentos obliga a una cuidadosa gestión y optimización de los recursos.

Por tanto, parece necesario llevar a cabo, desde el área de atención y dispensación a pacientes externos del Servicio de Farmacia, un programa integral de AF dirigido a este grupo de pacientes. La finalidad de este programa es ayudar a contribuir a mejorar la salud y la calidad de vida del paciente, mediante un uso seguro y eficiente de los medicamentos.

Este proceso implica, por tanto, la identificación, resolución y prevención de los problemas relacionados con la medicación, potenciales o reales, y los resultados negativos relacionados con los medicamentos.

La AF es una actividad que contribuye a la integración del farmacéutico en el equipo multidisciplinar que trata al paciente, lo que le hace partícipe del tratamiento y de los resultados clínicos obtenidos, desarrollando técnicas de educación sanitaria e información sobre los medicamentos.

La hipótesis del presente trabajo es la siguiente:

La implantación de un programa integral de atención farmacéutica dirigido a pacientes con hepatitis C crónica que inician tratamiento con AADs, podría mejorar los resultados en salud de los pacientes, permitiendo la prevención y/o resolución de problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y de resultados negativos de la medicación (RNM). A la vez que podría permitir un uso más eficiente de estos medicamentos y la incorporación del farmacéutico en el equipo asistencial que trata al paciente.

OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL.

El objetivo principal de este estudio es desarrollar y evaluar el impacto de un programa de atención farmacéutica integral dirigido específicamente a pacientes con hepatitis C crónica en tratamiento con antivirales de acción directa.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

3.2.1. DESCRIBIR LOS RESULTADOS DE EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS CON AADs EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL.

3.2.2. DESCRIBIR LOS RESULTADOS DE SEGURIDAD DE LOS AADs.

- Describir y analizar el patrón y severidad de los efectos adversos de los AADs.
- Describir y analizar las interacciones del tratamiento AADs.

3.2.3. EVALUAR LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON AADs.

- Analizar la adherencia al tratamiento con AADs y el posible impacto del programa de atención farmacéutica sobre la misma.
- Evaluar la capacidad predictiva de la efectividad de los tratamientos de tres métodos indirectos de medida de la adherencia a AADs.
 - Evaluar la capacidad predictiva de la efectividad de los tratamientos AADs del cuestionario de adherencia SMAQ cualitativo y semicuantitativo.
 - Evaluar la capacidad predictiva de la efectividad de los tratamientos AADs del registro de dispensaciones de farmacia.
 - Evaluar la capacidad predictiva de la efectividad de los tratamientos AADs del recuento de medicación sobrante.

3.2.4. DESCRIBIR Y ANALIZAR LOS RESULTADOS DEL PROGRAMA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA IMPLANTADO.

- Describir los problemas relacionados con la medicación detectados y analizar el impacto del programa de atención farmacéutica sobre los mismos.
- Describir y analizar los resultados negativos de la medicación detectados con el programa de atención farmacéutica.
- Analizar las intervenciones farmacéuticas efectuadas y sus resultados sobre la salud de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. TIPO DE ESTUDIO.

Estudio retrospectivo, no controlado y unicéntrico efectuado en pacientes diagnosticados de hepatitis C crónica, tratados con AADs en seguimiento por los Servicios de Digestivo, Medicina Interna y Farmacia del Hospital Universitario del Henares.

4.2. ÁMBITO DE APLICACIÓN.

Este estudio se llevó a cabo en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario del Henares de Coslada (Madrid).

El Hospital Universitario del Henares es un hospital público, de nivel asistencial I, dependiente de la Comunidad Autónoma de Madrid, que se compone de aproximadamente 190 camas y atiende a un área de salud hasta ahora constituida por aproximadamente 180.000 habitantes.

El Servicio de Farmacia de este hospital atiende a pacientes ingresados y ambulantes, y dispone de una unidad específica para la atención a pacientes externos.

4.2.1. ACTIVIDAD DE LA CONSULTA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA DIRIGIDA A PACIENTES INFECTADOS POR VHC.

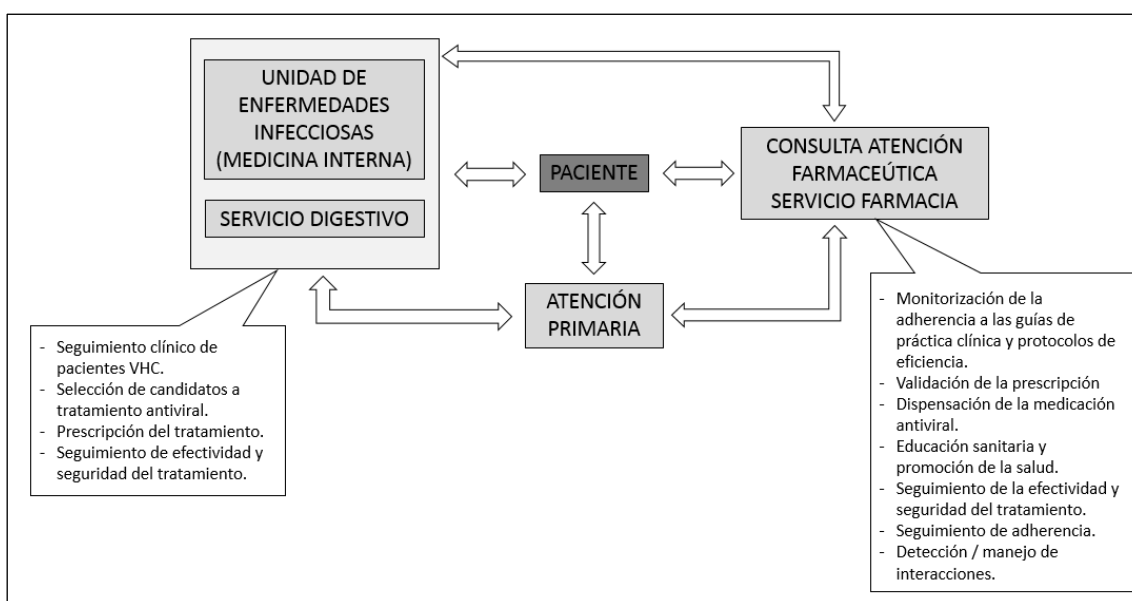
El 1 de abril de 2015 se creó una consulta de atención farmacéutica monográfica dirigida a pacientes externos con hepatitis C crónica que iniciaran tratamiento con AADs de segunda generación.

La actividad de esta consulta estaba dirigida a la atención farmacéutica integral de pacientes mono infectados de VHC y coinfectados VIH/VHC, coordinando su actividad con las actividades clínicas del Servicio de Digestivo y de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Servicio de Medicina Interna del hospital. Siempre que fue necesario se estableció contacto y se coordinaron actividades asistenciales con los facultativos y personal de enfermería de los Centros de Atención Primaria dependientes del Hospital, así como con los pacientes y/o cuidadores.

El Servicio de Digestivo efectuó el seguimiento clínico de la mayor parte de los pacientes VHC mono infectados, mientras que la Unidad de Infecciosas llevó a cabo el seguimiento clínico de los pacientes coinfectados VIH/VHC y de una pequeña proporción de pacientes mono infectados durante el periodo de estudio.

El esquema y el flujo de actividad desarrollado en la Consulta de Atención Farmacéutica dirigida a pacientes VHC y coinfectados VIH/VHC se resumen en la figura 5.

Figura 5. Flujo de actividad desarrollado en la Consulta de Atención Farmacéutica dirigida a pacientes VHC y coinfectados VIH/VHC.



(Elaboración propia).

Los facultativos de los servicios de digestivo y medicina interna efectuaron el seguimiento clínico del paciente, prescripción y seguimiento del tratamiento antiviral y de los resultados de efectividad y seguridad obtenidos con el mismo, quedando todos estos aspectos reflejados en la historia clínica electrónica del paciente (Programa SELENE®).

Los farmacéuticos responsables de la consulta de atención farmacéutica monográfica de hepatitis C, utilizando como herramienta la entrevista clínica motivacional centrada en el paciente⁽¹¹⁹⁾, efectuaron la validación, dispensación y también el seguimiento farmacoterapéutico de los tratamientos AADs en los pacientes, para valorar no solo la efectividad y seguridad de los mismos, sino también para establecer la posible relación causal entre los problemas de salud del paciente y los medicamentos, permitiendo confirmar la presencia de resultados negativos de la medicación (RNMs) y de problemas relacionados con los medicamentos (PRMs), así como, la identificación de situaciones que pueden contribuir a su aparición.

Para diseñar y poner en práctica el programa de atención farmacéutica, se utilizaron como referencias las instrucciones propuestas en el Documento Consenso de Atención Farmacéutica del Foro de Atención Farmacéutica 2008, las recomendaciones para el desarrollo de Atención Farmacéutica a pacientes externos publicados por la SEFH en 2002 y el Modelo de Selección y Atención Farmacéutica al paciente VIH y/o VHC de la SEFH 2015^(135,136,122). Igualmente, se ha seguido la clasificación de los PRMs y RNMs establecida en el Tercer Consenso de Granada¹⁹²

La actividad en esta consulta se organizó mediante la programación de una visita de inicio de tratamiento y posteriores visitas de seguimiento mensuales coincidiendo con las retiradas de la medicación antiviral, también, se estableció una consulta telefónica con los pacientes, para la resolución de dudas o consultas sobre el tratamiento, solventar y monitorizar los PRMs o RNMs detectados.

Previo a la visita de inicio, el farmacéutico efectuó la validación de la prescripción del tratamiento antiviral, valorando no solo la conveniencia del tratamiento a las necesidades concretas del paciente, sino también aspectos de eficiencia y adherencia a las principales guías de práctica clínica^(81,124), discutiendo y consensuando el tratamiento con los clínicos cuando la prescripción médica no se correspondía con las pautas más eficientes.

Además, previa a la entrevista clínica inicial, se recogieron de la historia clínica electrónica del paciente datos referentes a antecedentes clínicos relevantes, comorbilidades y medicación concomitante, elaborando un perfil farmacoterapéutico del paciente, que fue completado en la entrevista clínica inicial. Se diseñó una hoja de seguimiento farmacoterapéutico específica para pacientes con hepatitis C (Anexo 1), para recoger todos estos aspectos, utilizando como referencia la metodología Dader¹³⁷.

En la entrevista inicial, el farmacéutico efectuó educación sanitaria a los pacientes, informando de los objetivos terapéuticos del tratamiento, y de la forma más adecuada para la toma y conservación de los mismos. Se subrayó la importancia de llevar una adecuada adherencia al tratamiento, como un aspecto fundamental para conseguir los objetivos terapéuticos deseados. Además, se informó a los pacientes sobre los posibles efectos adversos de estos tratamientos y pautas más adecuadas para manejarlos.

Durante la entrevista inicial se completó el perfil farmacoterapéutico del paciente, que incluía no solo el tratamiento habitual, sino también terapias alternativas y hábitos de vida que pudieran influir en la efectividad y seguridad de los AADs. Se revisaron las posibles interacciones farmacológicas empleando para ello las siguientes bases de datos: Lexicomp®, Micromedex® CheckdeMed®, el portal de la Universidad de Liverpool, Hep-druginteractions y de la base de datos de interacciones del Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

Las interacciones relevantes fueron comentadas con el médico especialista responsable para consensuar una estrategia de prevención y minimización de riesgos. En los casos en los que fue necesario, se contactó con los facultativos de atención primaria, para garantizar el ajuste de la medicación concomitante y el seguimiento extrahospitalario del manejo de los posibles efectos de las interacciones farmacológicas.

Todos los pacientes recibieron información oral y escrita que contemplaba estos aspectos e incluía un número de teléfono de contacto para consultar cualquier duda o cuestión relacionada con el tratamiento y su enfermedad (Anexo 2).

En las visitas sucesivas, el farmacéutico monitorizó la efectividad, tolerancia y adherencia al tratamiento. Revisó de nuevo la aparición de posibles problemas relacionados con la medicación y resultados negativos de la misma; proponiendo a los facultativos médicos y/o al paciente y/o cuidadores medidas para solucionar o evitar estos acontecimientos.

La comunicación entre el farmacéutico de la consulta monográfica de hepatitis C y el resto del equipo asistencial tuvo lugar a través de la participación en la historia clínica electrónica y mediante comunicación verbal directa o a través del teléfono o el correo electrónico.

4.3. PERIODO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN.

El periodo de estudio se extendió desde el 1 de abril de 2015 hasta el 30 de noviembre de 2016.

4.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes ≥ 18 años, sin exclusiones de ningún otro tipo, atendidos en la Consulta de Atención Farmacéutica de Hepatitis C, mono infectados o coinfectados VIH/VHC, que iniciaron y finalizaron tratamiento con AADs en el periodo comprendido entre el 1 de abril de 2015 y el 28 de febrero de 2016. El periodo de seguimiento en cada paciente se prolongó hasta 12 semanas después de la finalización del tratamiento antiviral.

4.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Pacientes de edad inferior a 18 años.

Pacientes que no otorgaron su autorización para participar en el estudio.

4.3.3. TRATAMIENTO PARA VHC EVALUADO.

Las pautas de tratamiento utilizadas en los pacientes incluidos en este estudio se ajustaron a las recomendaciones expresadas en las principales guías de práctica clínica publicadas para cada genotipo, subtipo y situación clínica del paciente^(81,124). En la selección de los tratamientos también se tuvieron en cuenta criterios de eficiencia.

4.4. VARIABLES ESTUDIADAS.

Se recogieron de la historia clínica electrónica del paciente (Programa SELENE®), del programa de gestión de pacientes externos de Farmatools® (Dominion) y de las hojas de seguimiento farmacoterapéutico diseñadas específicamente para el programa de AF a pacientes con hepatitis C las siguientes variables:

4.4.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS.

Sexo, edad, raza, peso y talla.

4.4.2. VARIABLES RELACIONADAS CON EL VHC Y LA HEPATITIS C.

Genotipo del VHC, grado de fibrosis, resultado basal de METAVIR, y de Fibroscan®, ILB28, mutación MQ80K, y carga viral del VHC.

4.4.3. VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO PARA VHC.

Tratamiento previo (biterapia y/o triple terapia con BOC o TVR únicamente en pacientes con genotipo 1), y respuesta al mismo. Combinación de AADs de segunda generación utilizada, duración y suspensiones prematuras del tratamiento y motivo de las mismas. También adherencia al tratamiento con AADs.

4.4.4. VARIABLES CLÍNICAS RECOGIDAS.

4.4.4.1. Datos clínicos basales.

Historia de alergias o intolerancias a medicamentos o alimentos, antecedentes de consumo y/o abuso de sustancias recreativas.

4.4.4.2. Datos sobre comorbilidades no asociadas al VHC.

Coinfección VIH y/o VHB, antecedentes de insuficiencia renal, cardíaca o hepática, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y trastornos psiquiátricos.

4.4.4.3. Datos sobre comorbilidades asociadas al VHC.

Historia de ascitis, encefalopatía hepática, varices hemorrágicas, síndrome hepatorenal, hidrotórax hepático, hepatocarcinoma y manifestaciones extrahepáticas graves y tipo de las mismas.

4.4.4.4. Parámetros analíticos para monitorizar la efectividad y seguridad del tratamiento.

Al inicio, durante y después del tratamiento se realizaron analíticas de control, concretamente se recogieron las siguientes variables analíticas de seguimiento: CV de VHC e VIH (solo en pacientes coinfectados VIH/VHC), hemograma completo, parámetros de función hepática (aspartato aminotransferasa (ALT), alanino aminotransferasa (AST), Gamma-glutariltransferasa (GGT) y bilirrubina), parámetros bioquímicos (glucosa, albúmina, colesterol y triglicéridos), electrolitos (sodio, potasio, magnesio, cloro, hierro y ferritina) y parámetros de función renal (urea y creatinina sérica, a partir de la cual se calculó el filtrado glomerular renal). Otros datos analíticos recogidos fueron niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) y fosfatasa alcalina (PAL).

Todas estas variables fueron recogidas en diferentes semanas según la duración de los tratamientos para el VHC.

- Tratamientos con duración 8 semanas: Se recogieron datos en las semanas 0, 4, 8 de tratamiento y en la semana 12 postratamiento.
- Tratamiento con duración 12 semanas: Se recogieron datos en las semanas 0, 4, 8, 12 de tratamiento y en la semana 12 postratamiento.
- Tratamiento con duración de 24 semanas: Se recogieron datos en las semanas 0, 4, 8, 12, 16, 20 y 24 del tratamiento y en la semana 12 postratamiento.

4.4.4.5. Otras variables de seguridad.

Se recopilaron los efectos adversos e interacciones farmacológicas observadas durante el tratamiento con AADs. También, se registraron y analizaron los ingresos del paciente en urgencias del hospital, los episodios de hospitalización, así como las visitas y consultas inesperadas efectuadas por el paciente al médico especialista y a la consulta de AF del Servicio de Farmacia, por si pudieran tener relación con el tratamiento antiviral.

4.4.5. VARIABLES RELATIVAS A LA CALIDAD DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA EFECTUADA EN LA CONSULTA MONOGRÁFICA DE PACIENTES CON VHC.

Los parámetros evaluados fueron las intervenciones farmacéuticas efectuadas y el grado de aceptación, así como los errores de medicación interceptados, y el manejo de las interacciones y los EAs observados durante el tratamiento.

4.5. METODOLOGÍA DE MEDIDA DE LA EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS CON AADs.

La variable de medida de la efectividad de los tratamientos fue la obtención de la RVS en la semana 12 post-tratamiento (RVS12), definida como una carga viral del VHC inferior a 15 UI/mL.

Los niveles de ARN del VHC se midieron usando el ensayo de transcriptasa-kPCR en tiempo real frente al ensayo VHC ARN 1.0 (Siemens Health Care, Erlangen, Alemania).

4.6. METODOLOGÍA DE MEDIDA DE LA SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS CON AADs.

4.6.1. METODOLOGÍA PARA LA DETECCIÓN DE EFECTOS ADVERSOS Y SU CLASIFICACIÓN.

En cada visita y consulta telefónica efectuadas por los pacientes al Servicio de Farmacia, el farmacéutico interrogó al paciente sobre la posible aparición de EAs relacionados con la medicación.

Las reacciones adversas observadas con estos tratamientos fueron clasificadas, y graduadas según su severidad siguiendo la terminología Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 4.0⁽¹²⁵⁾, publicada por The National Cancer Institute, National Institute of Health, Department of Health and Human Services, una terminología ampliamente utilizada en el campo de la oncología, pero no validada en hepatitis C.

Esta terminología diferencia hasta 5 niveles de gravedad de los efectos adversos.

En la tabla 10 se indican el significado de los distintos grados de severidad de esta clasificación.

Tabla 10. *Grado de severidad de los efectos adversos según clasificación y criterios de la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 4.0⁽¹²⁵⁾.*

Grado de gravedad	Significado
Grado 1	Leve. Asintomático o síntomas muy leves. No precisa intervención.
Grado 2	Moderado. Puede limitar alguna actividad de la vida diaria. Precisa de intervención mínima, local o no invasiva.
Grado 3	Grave. Invalidante o limita de forma importante las actividades de la vida diaria. Puede precisar ingreso hospitalario o prolongación del mismo.
Grado 4	Muy grave. Puede poner en riesgo la vida. Precisa de intervención médica urgente.
Grado 5	Muerte, por el efecto adverso.

Los EAs detectados fueron registrados en la historia clínica electrónica del paciente.

El planteamiento seguido por el farmacéutico para el manejo de los EAs fue el siguiente: valoración del EA y su severidad, propuesta de medidas para su manejo y registro de las mismas en la historia clínica del paciente y, por último, seguimiento clínico de los resultados obtenidos con las IFs propuestas en las sucesivas visitas del paciente a la consulta de AF, o mediante consulta periódica de la historia clínica electrónica y/o consulta telefónica directa con el paciente y/o cuidadores.

Los efectos adversos más graves y los no recogidos en la literatura observados con estos medicamentos fueron notificados al Servicio Español de Farmacovigilancia.

4.6.2. METODOLOGÍA DE DETECCIÓN DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y NO FARMACOLÓGICAS Y SU CLASIFICACIÓN.

Previo al inicio del tratamiento se recogieron de forma exhaustiva la relación de medicamentos, productos de herbolario y homeopatía que habitualmente tomaba el paciente. También se recogieron antecedentes de alergias, consumo de tóxicos o drogas recreativas, que pudieran producir interacciones o toxicidad con los AADs y otros tratamientos que el paciente estuviera tomando durante el periodo de seguimiento.

Estos datos fueron obtenidos del programa de historia clínica electrónica de atención primaria (Horus®) y del hospital (Selene®). La historia farmacoterapéutica se completó con la entrevista clínica efectuada en cada visita a la consulta de AF del Servicio de Farmacia.

Se chequearon todas las posibles interacciones entre la medicación habitual, productos de homeopatía y herbolario, drogas de abuso y suplementos nutricionales utilizando para ello las siguientes bases de datos:

- HEP Drug Interaction Checker, programa elaborado por la Universidad de Liverpool para la revisión de las interacciones, disponible en: <https://www.hep-druginteractions.org/>
- Base de datos de interacciones: Lexi-interact® de Lexi- Comp®, Micromedex™ y CheckdeMed®.
- Base de datos de interacciones del Memorial Sloan Kettering Cancer Center para la revisión de interacciones con plantas medicinales, disponible en: <https://www.mskcc.org/>

Estas bases de datos clasifican las interacciones en distintas categorías, en función de su relevancia clínica, que se establece a partir de la probabilidad de que ocurra esta interacción, la robustez de la evidencia científica disponible sobre la misma y la gravedad del efecto clínico generado en el paciente. En la tabla 11 se recogen las distintas categorías de las interacciones y su significado clínico empleadas en este estudio.

Tabla 11. Categorías de las interacciones farmacológicas y no farmacológicas, y significado de las mismas.

Categoría de la interacción	Significado
Categoría A	No interacción conocida. Los datos disponibles no han demostrado interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre los agentes especificados.
Categoría B	No acción necesaria. Los datos disponibles muestran que los agentes especificados pueden interactuar entre sí, pero las consecuencias clínicas de la interacción son poco relevantes.
Categoría C	Monitorizar la terapia. Los datos disponibles muestran que los agentes especificados pueden interactuar con consecuencias clínicas significativas. Los beneficios del uso concomitante de estos medicamentos superan los riesgos para el paciente. Debe hacerse un plan de monitorización adecuado, para identificar los potenciales efectos negativos. El ajuste de dosis de uno o ambos agentes puede ser necesario.
Categoría D	Considerar modificar terapia. Los datos disponibles muestran que los agentes especificados pueden interactuar con consecuencias clínicas significativas. Es necesario la evaluación específica del paciente para valorar si los beneficios de esta terapia concomitante superan los riesgos de la interacción. Se deben tomar acciones específicas para evitar los riesgos y minimizar la toxicidad resultante del uso concomitante de estos agentes.
Categoría X	Evitar combinación. Los datos disponibles muestran que los agentes especificados pueden interactuar con consecuencias clínicas significativas. Los riesgos asociados a la combinación superan los beneficios. La combinación de estos agentes está contraindicada.

Adaptado de la base de datos de interacciones: Lexi-interact® de Lexi-Comp®.

En nuestro estudio, solo se consideraron de relevancia clínica las interacciones clasificadas en las categorías X, D y C de Lexi-interact® de Lexicomp® y Micromedex™. Y solo en éstas se propusieron diferentes estrategias para evitarlas o reducirlas.

4.7. METODOLOGÍA DE MEDIDA DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON AADs.

A efectos prácticos para este estudio, la adherencia al tratamiento con AADs se considera respecto a la totalidad de la combinación de AADs tomados por el paciente.

La adherencia al tratamiento con AADs se evaluó mediante tres métodos indirectos: registro de dispensaciones del Servicio de Farmacia, recuento de la medicación sobrante devuelta por el paciente al Servicio de Farmacia y cumplimentación del cuestionario de adherencia SMAQ (Simplified Medication Adherence Questionnaire) cualitativo y semicuantitativo en cada visita de seguimiento⁽¹²⁶⁾.

La baja tasa de EAs y de fracaso al tratamiento observados en los estudios con los AADs, asociado a la corta duración de estos tratamientos comparado con la biterapia, nos hace pensar que los métodos de medida de la adherencia utilizados en el tratamiento de la hepatitis C, deberían someterse a un proceso de revisión y actualización, para adaptarse a las nuevas circunstancias de los tratamientos antivirales actuales, ya que es posible que los métodos utilizados hasta ahora no sean lo suficientemente sensibles y específicos para medir la adherencia cuando se emplean con los AADs.

Por ello, valorar si alguno de estos tres métodos de medida de adherencia al tratamiento (registro de dispensaciones, recuento de medicación sobrante y cumplimentación del cuestionario SMAQ), es lo suficientemente sensible y específico para predecir la efectividad de los tratamientos, podría ser un aspecto muy interesante dado el elevado coste de estos tratamientos.

4.7.1. REGISTRO DE DISPENSACIONES DEL SERVICIO DE FARMACIA.

Este método de medida de la adherencia se fundamenta en la aceptación de dos premisas, la primera, es que un paciente no puede tomar la medicación que no se le ha dispensado, y la segunda, que el paciente toma adecuadamente la medicación que se le dispensa.

Para cada paciente se registraron las fechas de dispensación y las unidades dispensadas en el programa de Pacientes Externos de Farmatools®. Utilizando estos datos, se calculó la adherencia media en el intervalo de dispensación⁽¹²⁷⁾ (expresado en porcentaje), que se define como la proporción de días que un paciente dispone de medicación suficiente para tomar todas las dosis prescritas y se calcula con la siguiente fórmula: $[\text{Número de días de medicación dispensados}^* / \text{Número de días entre dispensaciones}^{**}] \times 100$.

*El número de días de medicación dispensados, se corresponde con la suma del número de días para los que se dispensa medicación, desde la primera dispensación hasta la penúltima.

**El número de días entre dispensaciones, se corresponde con el número total de días transcurridos entre la primera y la última dispensación.

4.7.2. RECUENTO DE MEDICACIÓN SOBRANTE DEVUELTA POR EL PACIENTE AL SERVICIO DE FARMACIA.

Se informó a los pacientes de la necesidad de entregar en el SF toda la mediación que no se habían tomado al finalizar el tratamiento. Este método asume que el paciente devuelve toda la medicación sobrante y que toda la medicación no devuelta por el paciente se la ha tomado.

En este caso, para cada paciente se registraron en el programa de Pacientes Externos Farmatools® (Dominion) el número de unidades de AADs dispensadas, y se contabilizó y registró en este programa las unidades de AADs devueltas al final del tratamiento. A todos los pacientes se les dispensó en cada visita al SF, la medicación justa para cubrir un periodo de tratamiento de 28 días.

Con estos datos se calculó el porcentaje de adherencia media utilizando la siguiente fórmula:

$$[(\text{Número total de comprimidos dispensados} - \text{Número de comprimidos devueltos}) \times 100] / \text{Número de comprimidos teóricos tomados en el periodo de tiempo evaluado}.$$

4.7.3 CUMPLIMENTACIÓN DEL CUESTIONARIO DE ADHERENCIA SIMPLIFIED MEDICATION ADHERENCE QUESTIONNAIRE (SMAQ).

El cuestionario SMAQ es un método de medida de la adherencia, validado y muy utilizado en el seguimiento de la adherencia al tratamiento antirretroviral en VIH y del tratamiento para otras patologías en España^(126,128).

El cuestionario SMAQ es una herramienta breve y sencilla, basada en preguntas planteadas directamente a los pacientes con respecto a sus hábitos en la toma de su medicación. Consta de seis preguntas, que evalúan distintos aspectos relacionados con el cumplimiento del tratamiento, como son rutina, olvidos, EAs y cuantificación de las omisiones. Entre las ventajas de este método de medición se incluyen su simplicidad y viabilidad de uso. En el anexo 3, se presenta el cuestionario SMAQ entregado a los pacientes para su cumplimentación.

A diferencia del test de Morisky-Green⁽¹²⁹⁾, muy utilizado en pacientes VIH y coinfectados VHC/VIH⁽¹³⁰⁾, el cuestionario SMAQ no solo facilita la valoración cualitativa de la adherencia del paciente, sino que también permite una aproximación semicuantitativa de la adherencia a la medicación⁽¹²⁶⁾.

El cuestionario SMAQ considera la adherencia como una variable dicotómica y clasifica al paciente como no adherente cuando el paciente responde a cualquiera de las preguntas en el sentido de no adherencia, es decir, pregunta 1: sí, pregunta 2: no, pregunta 3: sí, pregunta 4: sí, pregunta 5: C, D o E y pregunta 6: más de dos días. La pregunta 5 permite cuantificar la adherencia al tratamiento del paciente en diferentes rangos según la respuesta seleccionada (100%-95%, 94%-85%, 84%-65%, 64%-30% y <30% de adherencia).

4.8. METODOLOGÍA DE RECOGIDA DE INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS Y CLASIFICACIÓN.

Se recopilieron todas las intervenciones farmacéuticas efectuadas por los farmacéuticos de la Consulta Monográfica de hepatitis C, registradas en la historia clínica del paciente y en los programas de gestión de pacientes externos, así como en la hoja de seguimiento farmacoterapéutico. También se registró a quién iban dirigidas estas IF (paciente y/o cuidadores, médicos especialistas y de atención primaria o personal de enfermería). Se diseñó una hoja de registro y clasificación de intervenciones farmacéuticas (Anexo 4).

En líneas generales, las IF efectuadas fueron de tres tipos:

- IF de Monitorización/Observación: En estos casos no se propuso ninguna intervención concreta, solamente se propuso a los paciente y facultativos llevar a cabo una monitorización estrecha en cada visita. Se recomendó a los pacientes consultar con su médico o el farmacéutico del hospital ante cualquier signo de empeoramiento del problema de salud.
- IF de Intervención Farmacológica: Todas aquellas recomendaciones que conllevaron la modificación del tratamiento farmacológico prescrito (adición, suspensión, sustitución o cambio de un fármaco).
- IF No Farmacológica o Medidas Higiénico-Dietéticas: Se incluyeron todas aquellas IFs dirigidas a modificar hábitos de vida, como promoción de vida saludable, correcta higiene del sueño, ejercicio adecuado a la situación clínica, o medidas no farmacológicas específicas para paliar los EAs de la medicación. Se diseñaron y entregaron al paciente hojas informativas específicas, que incluían medidas no farmacológicas para reducir o mitigar algunos de los EAs específicos ocasionados por los AADs u otros fármacos prescritos al paciente (Anexo 5).

Todas las IFs registradas fueron documentadas y clasificadas de acuerdo con la clasificación propuesta por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada⁽¹³¹⁾, basadas en el ajuste de las dosis del fármaco, la estrategia farmacológica y la educación sanitaria sobre la farmacoterapia y hábitos de vida saludable dirigida a los pacientes.

En la tabla 12 se recoge la clasificación de las IFs utilizada en este estudio.

Tabla 12. Clasificación de las Intervenciones Farmacéuticas realizadas en los pacientes del estudio.

IFs	Intervención	Definición
Intervenir sobre la cantidad de medicamentos	Modificar la dosis	Ajuste de la cantidad de fármaco que se administra de una vez
	Modificar la dosificación	Cambio en la frecuencia y/o duración del tratamiento.
	Modificar la pauta de administración (redistribución de la cantidad)	Cambio del esquema por el cual quedan repartidas las tomas del medicamento a lo largo de un día.
Intervenir sobre la estrategia farmacológica	Añadir un medicamento	Incorporación de un nuevo medicamento que no utilizaba el paciente
	Retirar un medicamento	Suspensión de la administración de un determinado medicamento de los que utilizaba el paciente.
	Sustituir un medicamento	Sustitución de algún medicamento de los que tomaba el paciente por otro de composición diferente o bien de diferente forma farmacéutica o vía de administración.
Intervenir sobre la educación del paciente	Disminuir el incumplimiento involuntario	Instruir sobre la forma de uso y administración del medicamento (educación en las instrucciones y precauciones para la correcta utilización y administración del medicamento)
	Disminuir el incumplimiento voluntario (modificar actitudes respecto al tratamiento)	Reforzar la importancia de la adherencia
	Educación en medidas no farmacológicas	Educación en medidas higiénico-dietéticas que favorezcan la consecución de los objetivos terapéuticos.
No está clara.	No está clara	No se establece con claridad cuál es la acción que debería de realizarse. Se remite al médico para que éste valore la situación del paciente y lleve a cabo la acción más adecuada.

Adaptado de: Sabater D, Fernandez-LLimos F, Parras M, Faus MJ. Types of pharmacist intervention in pharmacotherapy follow-up/Tipos de intervenciones farmacéuticas en seguimiento farmacoterapéutico. *Seguim Farmacoter.* 2005;3(2):90–7⁽¹³¹⁾.

Conjuntamente con su registro y clasificación se diseñó un sistema de codificación del impacto y la significación de las IFs efectuadas. El código de impacto pretendía indicar el sentido de la intervención y los posibles beneficios que genera sobre los resultados en salud del paciente, y sobre la sostenibilidad del Sistema Sanitario. El código de significación fue diseñado para medir la calidad de la atención farmacoterapéutica prestada al paciente mediante una escala de 7 ítems.

En la tabla 13 se recogen el código de impacto y el código de significación diseñados para este estudio.

Tabla 13. Código de impacto y código de significación de las intervenciones farmacéuticas.

Código de Impacto		
Impacto		Significado
Impacto sobre resultados en salud del paciente	Efectividad	IF que permiten lograr una mayor utilidad del fármaco en el paciente para conseguir los objetivos planteados, incluyendo aquellas que inciden en la mejora de los circuitos asistenciales establecidos.
	Seguridad	IF que permiten disminuir el riesgo en la utilización del fármaco en el paciente.
Impacto sobre la sostenibilidad del Sistema Sanitario	Sostenibilidad	Intervenciones que permiten lograr un mayor aprovechamiento de los recursos, ahorrar costes directos o indirectos, mejorar la eficiencia en el uso de los medicamentos, etc.
Código de Significación		
Significación	Puntuación	Significado
Apropiado	3	Intervención que evita un fallo orgánico o la muerte y/o aporta un incremento muy importante en la calidad asistencial o en la eficiencia de forma extremadamente significativa.
	2	Intervención que aumenta la efectividad y/o reduce toxicidad y aporta un incremento importante en la calidad y en la eficiencia de forma muy significativa.
	1	Intervención que mejora la calidad del paciente y que aporta un incremento en la calidad asistencial y en la eficiencia.
Indeterminado	0	Intervención que no produce cambios significativos en la atención al paciente.
No apropiado	-1	Intervención que empeora la atención del paciente y/o produce descenso de la calidad asistencial y de la eficiencia.
	-2	Intervención que disminuye la efectividad y/o incrementa la toxicidad y produce un descenso importante de la calidad asistencial o de la eficiencia muy significativo.
	-3	Intervención que produce un fallo orgánico o la muerte del paciente y/o disminuye la efectividad y produce un descenso extremadamente significativo de la eficiencia en el uso de los medicamentos.

(Elaboración propia).

4.8.1. REGISTRO DE RESULTADOS DE LAS INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS EFECTUADAS Y GRADO DE ACEPTACIÓN.

Las IFs propuestas se registraron en la hoja de seguimiento farmacoterapéutica, en la historia clínica electrónica del paciente y en el programa de gestión de pacientes externos de Farmatools® y estaban encaminadas a resolver o paliar los problemas de salud detectados, o a la resolución y/o prevención de algún RNM. Los farmacéuticos registraron también el grado de aceptación de las IF por parte del paciente o los profesionales sanitarios.

Los criterios seguidos para considerar que las IFs efectuadas eran aceptadas fueron diferentes, según se tratase de recomendaciones dirigidas al paciente o a los profesionales sanitarios (médicos especialistas, médicos de atención primaria y enfermería).

4.8.1.1. Propuestas dirigidas a profesionales sanitarios:

- Se consideró que la IF efectuada era aceptada, sí el profesional sanitario adoptaba el cambio o la consideración propuesta por el farmacéutico dentro de las 72 horas tras la intervención, y efectuaba alguna modificación de la decisión clínica en función de la recomendación del farmacéutico.

- Se consideró IF no aceptada, sí el profesional sanitario no adoptaba el cambio o la consideración propuesta por el farmacéutico dentro de las 72 horas tras la emisión de la recomendación y no efectuaba ninguna modificación de la decisión clínica en función de la recomendación farmacéutica.

- IF no valorable, si no era posible determinar la aceptación o el rechazo de la IF dentro de las 72 horas tras la emisión.

4.8.1.2. Propuestas dirigidas a pacientes:

- Se consideró que la IF efectuada era aceptada, sí el paciente adoptaba el cambio o la recomendación propuesta por el farmacéutico dentro del periodo comprendido entre el día de la emisión de la recomendación y la siguiente visita a la consulta de AF del Servicio de Farmacia.

- Se consideró IF no aceptada, sí el paciente no adoptaba el cambio o la consideración propuesta por el farmacéutico dentro del periodo comprendido entre el día de la emisión de la recomendación y la siguiente visita en la consulta de AF del Servicio de Farmacia.

- IF no valorable, sí no era posible determinar la aceptación o el rechazo de la IF en la siguiente visita al Servicio de Farmacia, por la imposibilidad de contactar con el paciente para verificar la aceptación o el rechazo de la recomendación propuesta por el farmacéutico.

Al igual que las IFs, se registraron los resultados obtenidos con estas recomendaciones sobre la resolución o no de los PRMs detectados, o la resolución y/o prevención de los RNMs en la hoja de seguimiento farmacoterapéutica del paciente.

4.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el estudio planteado se han realizado los siguientes análisis estadísticos para completar los objetivos del estudio utilizando el programa RStudio 1.1.546 (2009-2018 RStudio, Inc). En todas las pruebas estadísticas, se ha considerado un error beta de un 20% (potencia 80%) y un error alfa del 5% (significación estadística $< 0,05$).

4.9.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVOS.

Las características demográficas, clínicas y los resultados de efectividad medidos con variables cualitativas se presentan como la frecuencia expresada en porcentaje, y la mediana y el rango intercuartílico (IQR) en las variables cuantitativas. Se ha evaluado el cumplimiento de la normalidad y homocedasticidad de la muestra mediante la prueba de Shapiro-Wilk, no cumpliéndose los supuestos, por lo tanto, se han utilizado pruebas no paramétricas para la evaluación de los objetivos.

Los resultados se han analizado en función de todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de AAD (análisis por intención de tratar, (ITT)).

4.9.2. ANÁLISIS DE CONCORDANCIA DE LA SIGNIFICACIÓN DE LA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA.

La validación de las intervenciones, se ha realizado mediante un análisis de concordancia de la clasificación del impacto de la intervención. Cada intervención se ha clasificado en función del ámbito de impacto en efectividad o toxicidad y se le ha asignado una significación acorde a una escala de 7 items, desde extremadamente apropiado a extremadamente inapropiado. La concordancia entre estos valores, se medirá mediante el índice Kappa.

4.9.3. ANÁLISIS DE VALIDACIÓN DE LOS RESULTADOS DE ADHERENCIA.

Se analizó el valor de adherencia (cumplidores/no cumplidores) y respuesta viral sostenida en la semana 12 postratamiento (RVS12) (si/no) mediante la prueba de Ji-cuadrado.

Para las comparaciones de los resultados de adherencias de los tres métodos diferentes empleados (recuento de comprimidos, registro de dispensaciones de farmacia y cumplimentación de cuestionario de adherencia SMAQ), se ha utilizado la alternativa no paramétrica de la correlación de Pearson, la correlación de Spearman.

Se ha efectuado un análisis bivariado de los resultados de adherencia obtenidos con el recuento de comprimidos, registro de dispensaciones y SMAQ cualitativo y cuantitativo con la eficacia del tratamiento medida por RVS12. Para evaluar la relación entre el valor cuantitativo de SMAQ, del recuento de comprimidos y del registro de dispensaciones de farmacia con la RVS12 se ha utilizado la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Para evaluar la relación entre el SMAQ cualitativo y el SVR12 se ha empleado la prueba exacta de Fisher.

Para estudiar la capacidad de predicción de la eficacia del tratamiento (obtención de SVR12) de la medida de adherencia empleando el recuento de comprimidos y el registro de dispensaciones de farmacia se ha empleado el análisis mediante curva ROC.

Se ha calculado el área bajo la curva (AUC) y su intervalo de confianza del 95% (IC del 95%). En los casos en los que el AUC fue superior a 0,6 (límite inferior del intervalo de confianza), se ha calculado el mejor punto de corte de la curva en función su sensibilidad y especificidad.

4.10. ASPECTOS ÉTICOS.

El estudio se efectuó en las condiciones de respeto de los derechos fundamentales de las personas siguiendo los principios éticos de la declaración de Helsinki.

Solo se consultaron los datos necesarios para realizar este trabajo de investigación. La información referente a la identidad de los pacientes fue considerada confidencial, y no ha sido revelada. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario de La Princesa (Anexo 6).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios resolvió clasificar este estudio con el código MAC-OMB-2018-01 como “Estudio posautorización con Otros Diseños diferentes al de Seguimiento Prospectivo” (Anexo 7).

RESULTADOS

5.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN

Un total de 128 pacientes con hepatitis C crónica fueron incluidos en este estudio y recibieron al menos una dosis de AAD. La mayoría de los pacientes, 115 (89,90%) estaban en seguimiento clínico por el Servicio de Digestivo. Solo 13 (10,2%) pacientes fueron seguidos por la Unidad de Infecciosas del hospital.

Las características basales demográficas, clínicas y patológicas relacionadas con el VHC se resumen en las tablas 14 y 15. Debido al diseño retrospectivo del estudio algunas de estas variables, como el peso y la talla, no pudieron recogerse en todos los pacientes. No obstante, se considera que, por tratarse de variables descriptivas, no repercuten de forma importante en los resultados del estudio.

Tabla 14. Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio.

Características de los pacientes	N=128	% /mediana (RIC)
Sexo		
Mujer	47	36,7 %
Hombre	81	63,3 %
Edad	128	55 (14)
Peso (kg)	5	88,8 (20)
Talla (cm)	1	167
Raza		
Caucásica	128	100%

Los pacientes incluidos en el estudio presentaron una edad media de 55 años en el momento de iniciar el tratamiento antiviral. El 63,3% eran hombres. Todos los pacientes eran de raza caucásica.

Tabla 15. Características clínicas basales de los pacientes infectados VHC.

Características de la enfermedad	N	% /mediana (RIC)
Genotipo		
1 (sin filiar subtipo)	3	2,3 %
1a	23	18,0 %
1b	85	66,4 %
3	6	4,7 %
4	11	8,6 %
Determinación ILB28		
CC	7	5,5 %
CT	68	53,5 %
TT	6	4,7 %
No determinado	47	36,7%
Mutación MQ80K		
Presencia MQ80K	16	12,5 %
Ausencia MQ80K	7	5,5 %
No determinado	105	82,0 %
MELD	128	7 (2)
RNA VHC basal, UI/mL, media (RIC)	128	2.501.000 (4.786.000)
Resultado de Fibroscan (kPa)	122	10,5 (11,5)
Grado de Fibrosis hepática		
F0-F1	8	6,3 %
F2	40	31,3 %
F3	23	18,0 %
F4 o cirrosis	57	44,5 %
Gravedad de la cirrosis hepática		
Descompensada	9	7 %
Compensada	48	37,5 %
Child-Pugh		
A	41	32,0 %
B	7	5,5 %
C	9	7 %
Carcinoma Hepatocelular	1	0,8%
Pacientes con trasplante hepático	0	0%

El 86,7% de los pacientes estaban infectados por VHC genotipo 1. El subtipo 1b fue el más frecuente en la población del estudio (66,4% de los pacientes). El 62,5% de los pacientes presentaban un estadio avanzado de daño hepático, con un 44,5% de los pacientes en un estadio F4 o cirrosis al inicio del tratamiento antiviral.

El 84,2% de los pacientes cirróticos no presentaban signos de descompensación. Ninguno de los pacientes incluidos había recibido un trasplante de hígado, y solo 1 paciente estaba diagnosticado de CHC al iniciar el tratamiento con AAD.

El 78,1% de los pacientes presentaban algún tipo de comorbilidad no asociada al VHC y solo 18 pacientes (14,1%) tenían algún tipo de comorbilidad asociada a la infección por el VHC.

En la tabla 16 se recogen las comorbilidades más destacadas de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 16. Comorbilidad de los pacientes incluidos en el estudio.

Comorbilidad	N	%
Tipo de comorbilidad no asociada a VHC		
Coinfección VIH	9	7,0 %
Coinfección VHB	2	1,6 %
Insuficiencia renal	3	2,3 %
Insuficiencia hepática	1	0,8 %
Insuficiencia cardíaca	8	6,3%
Hipertensión arterial	44	34,4 %
Dislipemia	20	15,6 %
Diabetes	21	16,4 %
Asma/EPOC	2	1,6 %
Trastornos psiquiátricos	26	20,3 %
Otras comorbilidades	58	45,3 %
Comorbilidad asociada a VHC	18	14,1%
Tipo de comorbilidad asociada a VHC		
Ascitis	9	7,0 %
Encefalopatía hepática	4	3,1 %
Infección bacteriana no PBE	4	3,1 %
Hemorragia por varices	2	1,6 %
Peritonitis bacteriana	0	0 %
Hidrotorax hepático	0	0 %
Síndrome hepatorenal	0	0 %
Síndrome hepatopulmonar	0	0 %
Hepatocarcinoma	1	0,8 %
Manifestaciones extrahepáticas graves	9	7,0 %

5.2. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS PREVIOS PARA LA INFECCIÓN POR EL VHC DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO.

El 63,3% de la población era naïve, y no había recibido tratamiento alguno para la infección por el VHC. En la tabla 17 se detallan las características de los regímenes previos para tratar la infección por el VHC recibidos por los pacientes del estudio.

De los 128 pacientes incluidos, solo 10 habían estado en tratamiento con AADs de primera generación (BCV o TLV). Los resultados obtenidos en estos pacientes con la triple terapia, también se recogen en la tabla 17.

Tabla 17. Historia de tratamiento previo para VHC de los pacientes incluidos en el estudio.

Tratamientos previos	N	%
Historial de tratamiento previo con biterapia		
Si	47	36,7 %
No	81	63,3 %
Respuesta a la biterapia		
Respuesta nula	20	15,6 %
Respuesta parcial	10	7,8 %
Recidiva	9	7,0 %
Respuesta desconocida	8	6,3 %
Naïve	81	63,3 %
Historial de tratamiento previo con triple terapia		
Si	10	7,8 %
No	118	92,2 %
IP utilizado		
Boceprevir	4	3,1%
Telaprevir	6	4,7%
Respuesta a la triple terapia		
Respuesta nula	6	4,7 %
Respuesta parcial	2	1,6 %
Recidiva	2	1,6 %
Respuesta desconocida	0	0%
Naïve	118	92,2%

5.3. DESCRIPTIVA DE LOS TRATAMIENTOS AADs DE SEGUNDA GENERACIÓN UTILIZADOS EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.

Los regímenes antivirales utilizados en los pacientes del estudio y su proporción se recogen en la tabla 18.

Tabla 18. Tratamiento AAD de segunda generación utilizado en los pacientes del estudio.

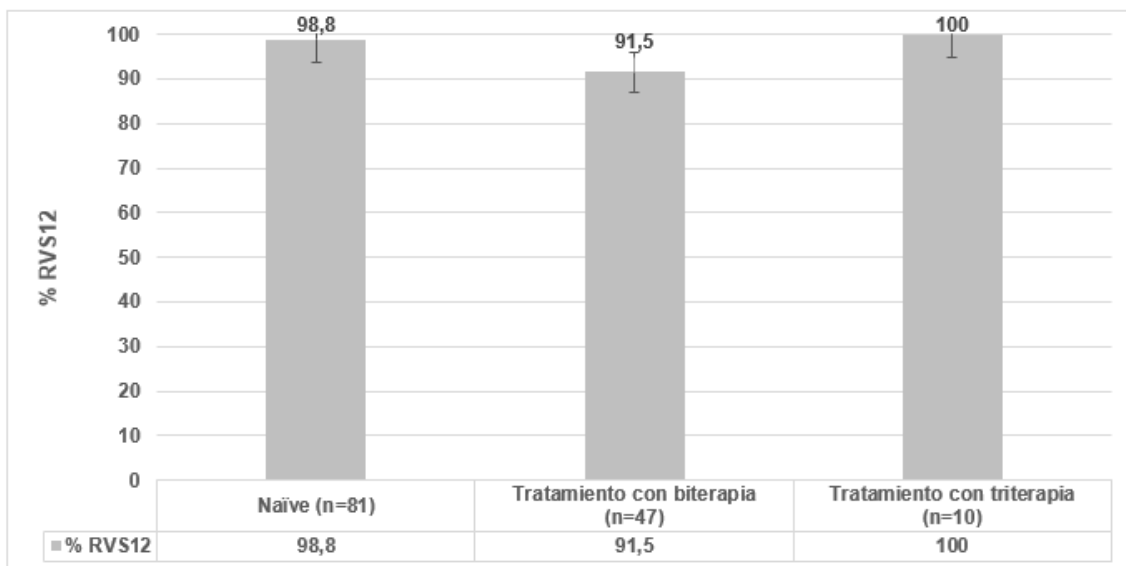
Régimen AAD de segunda generación utilizado	N	%
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir	34	26,6 %
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirina	30	23,4 %
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirina	3	2,3 %
Sofosbuvir/Ledipasvir	38	29,7 %
Sofosbuvir/Ledipasvir + Ribavirina	7	5,5 %
Peginterferon + Simeprevir + Ribavirina	7	5,5 %
Sofosbuvir + Simeprevir + Ribavirina	4	3,1 %
Sofosbuvir + Ribavirina	1	0,8 %
Sofosbuvir + Daclatasvir	3	2,3 %
Sofosbuvir + Daclatasvir+ Ribavirina	1	0,8 %
Duración del tratamiento		
8 semanas	2	1,6 %
12 semanas	99	77,3 %
24 semanas	27	21,1 %

5.4. RESULTADOS DE EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS AADs OBTENIDOS EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.

La RVS12 global en la población del estudio fue del 96,1% en el análisis por intención de tratar (ITT) (95% IC, 92,7%-99,5%). De los 5 pacientes (3,9%) que no lograron alcanzar la RVS12, 4 (80,0%) experimentaron recaída virológica después del final del tratamiento, y solo 1 (20,0%) presentó fallo virológico durante el tratamiento.

El porcentaje de RVS12 fue del 98,8% (95% IC, 96,3%-100,0%) en pacientes naïve, del 91,5% (95% IC, 83,2%-99,8%) en pacientes pretratados con la combinación de RBV y PegINF, y del 100,0% en los pacientes previamente tratados con AADs de primera generación (BOC y TLV) (figura 6). La RVS12 obtenida en el grupo de pacientes a los que se les adicionó RBV al tratamiento AAD fue del 96,2% (95% IC, 90,9%-100%). En los pacientes sin RBV, el porcentaje de RVS12 fue del 96,0% (95% IC, 91,4%-100%).

Figura 6. Resultados de efectividad obtenidos en pacientes naïve y pretratados.



En la figura 7 se muestran los resultados de efectividad obtenidos en la población del estudio de acuerdo al genotipo del VHC y en la figura 8 se muestran los resultados de RVS12 en los pacientes con y sin cirrosis.

Figura 7. Resultados de efectividad obtenidos para los diferentes genotipos del VHC.

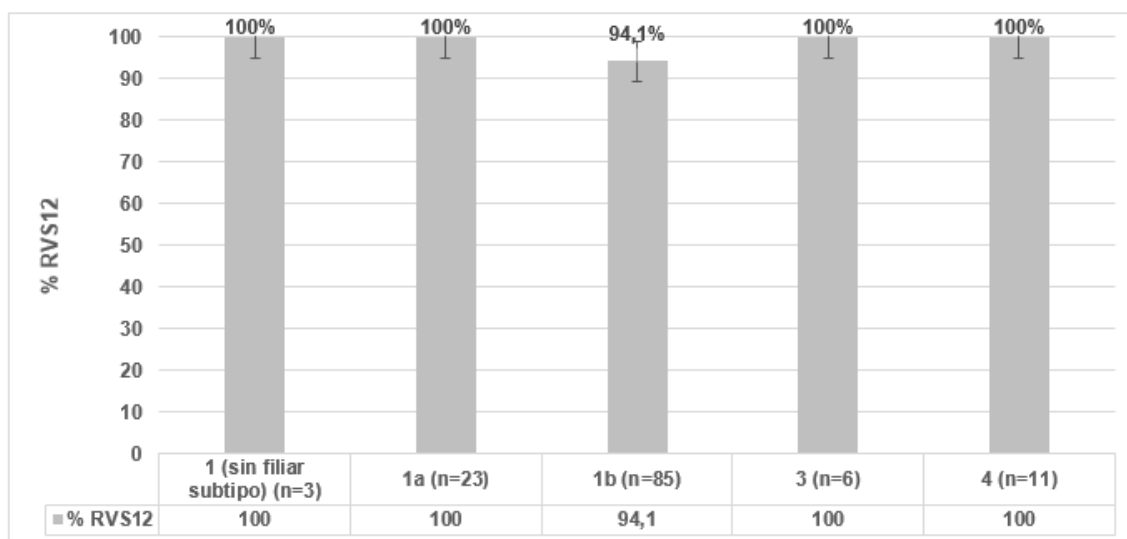
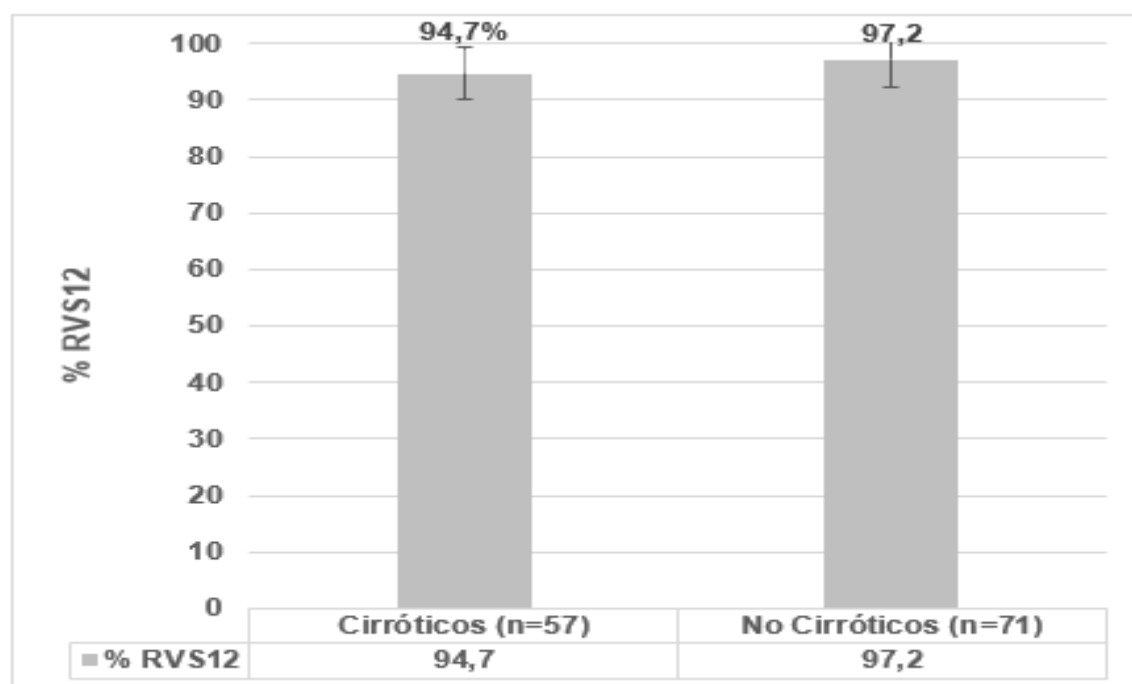
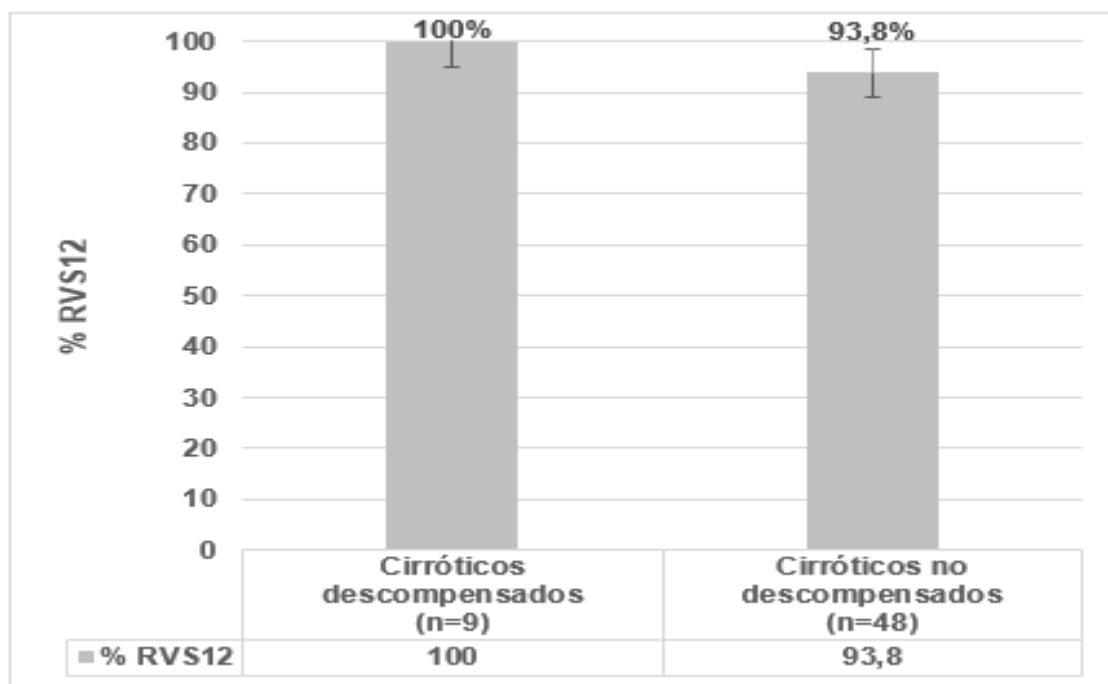


Figura 8. Resultados de efectividad obtenidos según grado de fibrosis (pacientes con cirrosis versus pacientes no cirróticos).

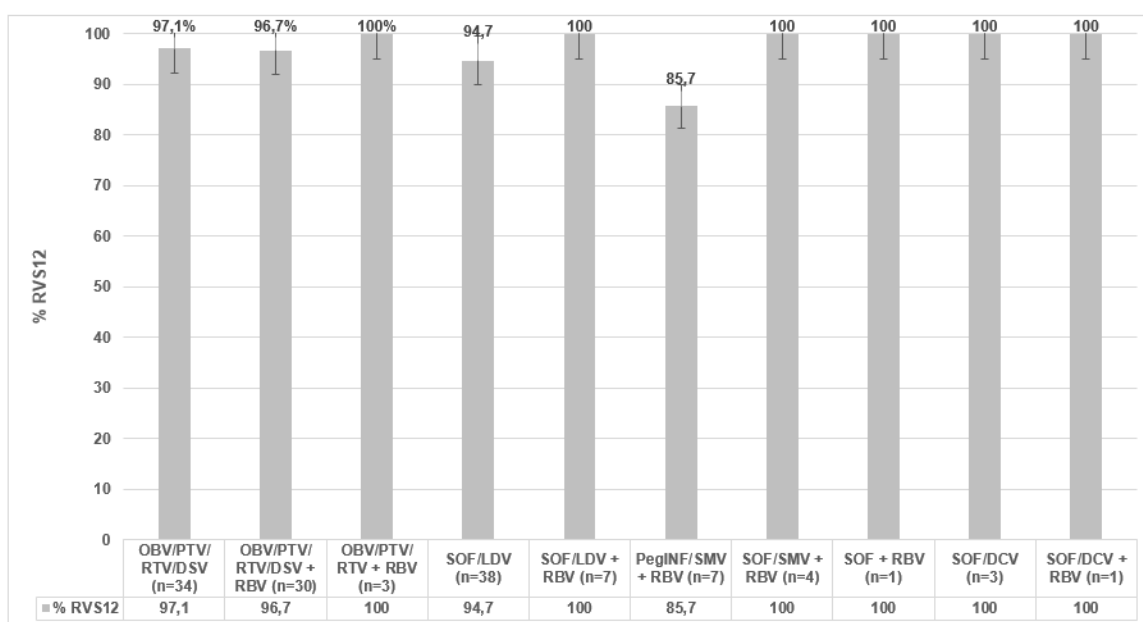


En la figura 9 se muestran los resultados de efectividad obtenidos en los pacientes cirróticos según gravedad de la cirrosis (compensada frente a descompensada).

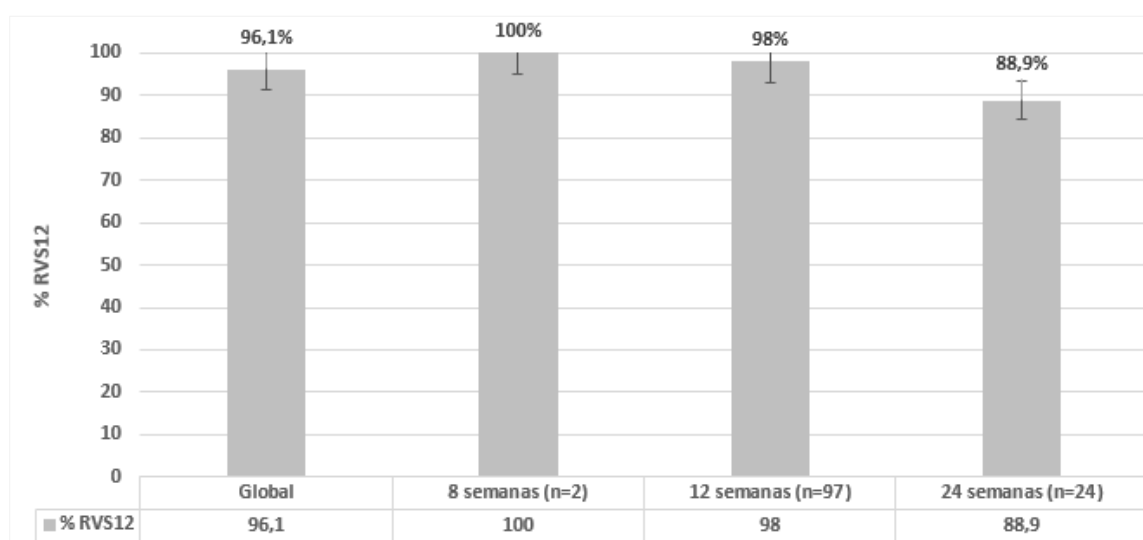
Figura 9. Resultados de efectividad obtenidos en los pacientes cirróticos según grado de descompensación: cirróticos descompensados (grado Child-Pugh C) o cirróticos compensados (grado Child-Pugh A o B).



Los resultados de efectividad obtenidos con los diferentes regímenes antivirales se resumen en la figura 10.

Figura 10. Resultados de efectividad obtenidos según régimen AAD.

En la figura 11 se resumen los resultados de efectividad global según la duración del tratamiento antiviral.

Figura 11. Resultados de efectividad del régimen AAD según duración del régimen.

5.5. RESULTADOS DE SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS AADs EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.

5.5.1. EFECTOS ADVERSOS OBSERVADOS CON EL RÉGIMEN ANTIVIRAL.

El 90,6% (116) de los pacientes del estudio presentaron algún efecto adverso asociado al régimen antiviral. Se detectaron 365 EAs relacionados con el tratamiento, con una media de 2,85 EAs por paciente.

En nuestra cohorte, solo 1 paciente (0,78%) en tratamiento con la combinación SMV / PegINF / RBV tuvo que interrumpir el tratamiento prematuramente por intolerancia a interferón. La mayoría de los EAs observados fueron de grado 1-2 (89,6%), y solo 18 (14,06%) de los pacientes presentó algún EA de grado 3. No se detectaron EAs de grado 4, y ningún paciente falleció durante el tratamiento a causa del régimen antiviral.

Los trastornos generales (63,3%; IC95%, 54,6%-71,3%), las alteraciones del sistema nervioso (56,3%, IC95%, 47,6%-64,5%), los trastornos del metabolismo y la nutrición (25,0%; IC95%, 18,3%-33,2%) y las alteraciones gastrointestinales (18,8%, IC95%, 16,9%-31,5%) destacaron como los desórdenes más frecuentemente observados en los pacientes del estudio. En la tabla 19 se recogen el número y la frecuencia de los EAs observados en cada régimen antiviral, y en la tabla 20 se muestra la prevalencia y severidad de los EAs encontrados.

Tabla 19. Seguridad del régimen antiviral.

Fármacos	N	%	EA (N)	EA (%)
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir	34	26,6	22	64,7
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir+ Ribavirina	30	23,4	23	76,7
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+ Ribavirina	3	2,3	3	100
Sofosbuvir+ Ledipasvir	38	29,7	19	50,0
Sofosbuvir+ Ledipasvir+ Ribavirina	7	5,5	5	71,4
Peginterferon+ Simeprevir+ Ribavirina	7	5,5	7	100
Sofosbuvir+ Simeprevir+ Ribavirina	4	3,1	4	100
Sofosbuvir + Ribavirina	1	0,8	1	100
Sofosbuvir+ Daclatasvir	3	2,3	2	66,7
Sofosbuvir+ Daclatasvir+ Ribavirina	1	0,8	1	100

Tabla 20. Prevalencia y gravedad de los efectos adversos observados durante el tratamiento con AAD.

Efectos adversos durante el tratamiento	Total EA, N	%	Grado 1-2, N	%	Grado 3, N	%
Fatiga	66	53,9	61	47,7	5	3,9
Astenia	54	42,2	45	35,2	9	7
Mareos	46	35,9	44	34,3	2	1,6
Cefalea	37	28,9	37	28,9	0	0
Hiperglucemia	22	17,2	19	14,9	3	2,3
Prurito	16	12,5	12	10,4	4	3,1
Insomnio	15	11,7	12	10,4	3	2,3
Malestar general	15	11,7	12	10,4	3	2,3
Dispepsia	13	11,2	13	11,2	0	0
Sequedad	13	11,2	12	10,4	1	0,8
Insuficiencia renal	10	7,8	10	7,8	0	0
Diarrea	9	7,0	9	7	0	0
Nauseas	9	7,0	9	7	0	0
Síndrome pseudogripal	6	4,7	6	4,7	0	0
Diabetes Mellitus	5	3,9	3	2,3	2	1,6
Erupción cutánea	5	3,9	4	3,1	1	0,8
Alopecia	3	2,3	2	1,6	1	0,8
Exantema	3	2,3	2	1,6	1	0,8
Dermatitis	2	1,6	1	0,8	1	0,8
Anormalidades de laboratorio						
Anemia	7	5,5	7	5,5	0	0
Trombocitopenia	7	5,5	7	5,5	0	0
Hiperbilirrubinemia	12	10,4	11	8,6	1	0,8

El efecto adverso más frecuente fue la fatiga (53,9%) y la astenia (42,2%), seguido de mareo (35,9%) y cefalea (28,9%). Los EAs oscilaron, según régimen terapéutico entre el 50%-100%. En cuanto a las anomalías en los parámetros de laboratorio, como complemento a lo expresado en la tabla 20, en la tabla 21 se recogen las alteraciones en los parámetros de laboratorio más significativas observadas en nuestra cohorte para los diferentes regímenes antivirales.

Tabla 21. Alteraciones de los parámetros analíticos y de laboratorio según régimen antiviral.

Acontecimientos adversos de interés	N durante el tratamiento	%
Anemia	7	5,5
Grado 1	7	5,5
OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR + DASABUVIR+ RIBAVIRINA	5/30*	16,5
SOFOSBUVIR+ SIMEPREVIR+ RIBAVIRINA	1/4*	25,0
SOFOSBUVIR + RIBAVIRINA	1/1*	100
Grado 2	0	0,0
Grado 3	0	0,0
Neutropenia	0	0,0
Grado 1	0	0,0
Grado 2	0	0,0
Grado 3	0	0,0
Trombocitopenia	7	5,5
Grado 1	4	3,1
OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR + DASABUVIR	1/34*	2,9
OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR + DASABUVIR+ RIBAVIRINA	1/30*	3,3
SOFOSBUVIR+ LEDIPASVIR	1/38*	2,6
SOFOSBUVIR+ SIMEPREVIR+ RIBAVIRINA	1/4*	25,0
Grado 2	3	2,3
SOFOSBUVIR+ LEDIPASVIR	1/38*	2,6
SOFOSBUVIR+ SIMEPREVIR+ RIBAVIRINA	1/4*	25%
SOFOSBUVIR + RIBAVIRINA	1/1*	100
Grado 3	0	0,0
Hiperbilirrubinemia	12	10,4
Grado 1	6	4,7
OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR + DASABUVIR+ RIBAVIRINA	3/30*	10,0
SOFOSBUVIR+ LEDIPASVIR	1/38*	2,6
SOFOSBUVIR+ LEDIPASVIR+ RIBAVIRINA	1/7*	14,3
SOFOSBUVIR+ SIMEPREVIR+ RIBAVIRINA	1/4*	25,0
Grado 2	5	3,9
OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR + DASABUVIR	2/34*	5,9
OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR + DASABUVIR+ RIBAVIRINA	1/30*	3,3
SOFOSBUVIR+ LEDIPASVIR+ RIBAVIRINA	1/7*	14,3
SOFOSBUVIR+ LEDIPASVIR	1/38*	2,6
Grado 3	1	0,8
OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR + DASABUVIR+ RIBAVIRINA	1/30*	3,3

*Porcentaje expresado en relación al número de pacientes con el mismo régimen antiviral

La anemia se observó en el 13,2% de los pacientes que tomaron RBV. Este EA no se observó en las combinaciones sin RBV. La anemia fue de grado 1 (niveles de hemoglobina entre 8,1-10g/dL) en todos los pacientes que presentaron este EA.

Un 10,4% de los pacientes experimentaron una elevación de la bilirrubina durante el tratamiento antiviral, pero solo un paciente con cirrosis y estadio Child- Pugh A en tratamiento con la combinación OBV/PTV/RTV+DSV y RBV presentó hiperbilirrubinemia de grado 3. En este caso no fue necesario la suspensión del tratamiento antiviral y el efecto revertió al terminar el tratamiento.

La combinación OBV/PTV/RTV+DSV fue el régimen con más hiperbilirrubinemia (58,4% versus 41,6% del resto de tratamientos).

El 5,5% de los pacientes presentaron trombocitopenia de grado 1-2 durante el tratamiento antiviral. La asociación SOF/RBV fue la combinación con mayor porcentaje de trombocitopenia (100%), seguido de la combinación SOF/SMV/RBV (25,0%).

5.5.2. INTERACCIONES DETECTADAS DURANTE EL TRATAMIENTO CON EL RÉGIMEN ANTIVIRAL.

Los farmacéuticos identificaron 165 interacciones farmacológicas en 87 pacientes. En el 43,7% de las interacciones detectadas, fue necesaria la intervención del farmacéutico para evitar los riesgos derivados de la interacción.

Concretamente, el farmacéutico tuvo que intervenir en 10 casos de interacciones contraindicadas (categoría X, según FDA), y en 62 casos de interacciones severas (categoría D) no detectadas previamente por el médico. Además, la intervención del farmacéutico llevó a la interrupción o modificación de la dosis del medicamento concomitante en 31 de los casos detectados (43,1%), para evitar los posibles efectos en la seguridad de los medicamentos derivados de la interacción. Los farmacéuticos efectuaron además una monitorización estrecha en 29 (31,2%) de las interacciones de menor gravedad detectadas (categoría B y C).

El régimen terapéutico más frecuentemente involucrado en las interacciones detectadas fue OBV/PTV/RTV + DSV (48,5% de todas las interacciones con AADs), seguido de SOF/LDV (32,7%) y los regímenes que contenían SMV (PegINF-alfa + SMV+ RBV (4,2%) y SOF+SMV+RBV (7,9%)).

En la tabla 22 se recogen el total de interacciones detectadas, así como los regímenes antivirales que mayoritariamente estaban implicados en estas interacciones y el número de interacciones de mayor gravedad (categoría D y X, de la FDA) detectadas para cada régimen terapéutico.

Tabla 22. *Relación de interacciones detectadas por los farmacéuticos y gravedad.*

Régimen	N Total Interacciones	%	Interacción Categoría D	%	Interacción Categoría X	%
OBV/PTV/RTV + DSV	29	17,6	10	16,1	2	6,1
OBV/PTV/RTV + DSV + RBV	51	30,9	20	32,3	5	16,1
OBV/PTV/RTV + RBV	2	1,2	1	1,6	0	0,0
SOF/LDV	46	27,9	22	35,5	1	2,6
SOF/LDV + RBV	8	4,8	3	4,8	1	14,3
PegINF+ SMV+ RBV	7	4,2	5	8,1	1	14,3
SOF+ SMV+ RBV	13	7,9	0	0,0	0	0,0
SOF + RBV	2	1,2	0	0,0	0	0,0
SOF + DCV	2	1,2	0	0,0	0	0,0
SOF + DCV + RBV	5	3,0	1	1,6	0	0,0
Total Interacciones detectadas	165	100	62	37,6	10	6,1

Los inhibidores de la bomba de protones (17,6%), los agentes antihipertensivos (16,4%), las plantas medicinales (10,9%) y los fármacos hipolipemiantes (6,7%) fueron los grupos terapéuticos en los que se detectaron un mayor número de interacciones con los AADs en nuestra cohorte.

En la tabla 23 se detallan el número y porcentaje de las interacciones más frecuentemente detectadas para cada régimen antiviral.

Tabla 23. Número y porcentaje de las interacciones más frecuentes detectadas en cada régimen antiviral.

Régimen	Interacción IBP	%	Interacción Antihipertensivos	%	Interacción Plantas Medicinales	%	Interacción Hipolipemiantes	%
OBV/PTV/RTV + DSV	1	3,4	5	18,5	7	38,9	2	18,2
OBV/PTV/RTV + DSV + RBV	10	34,5	11	40,7	2	11,1	2	18,2
OBV/PTV/RTV + RBV	0	0,0	1	3,7	1	5,6	0	0,0
SOF/LDV	11	37,9	6	22,2	8	44,4	3	27,3
SOF/LDV + RBV	4	13,8	0	0,0	0	0,0	1	9,1
PegINF + SMV+ RBV	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	9,1
SOF+ SMV+ RBV	3	10,3	4	14,8	0	0,0	1	9,1
SOF + RBV	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
SOF + DCV	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
SOF + DCV + RBV	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	9,1
Total Interacciones	29	17,6	27	16,4	18	10,9	11	6,7

IBP: Inhibidor bomba de protones.

Algunas de las interacciones más relevantes detectadas por los farmacéuticos se describen en la tabla 24, en la que también se explica las consecuencias de la interacción.

Tabla 24. Descriptiva de las interacciones de categoría X (de la FDA) detectadas.

Régimen AAD	Fármaco	Resultado de la interacción
OBV/PTV/RTV + DSV	Ranolazina	Coadministración de ranolazina con un inhibidor potente de CY3A4 (ritonavir) puede aumentar la exposición y los efectos tóxicos de ranolazina, causando prolongación del intervalo QT
	Simvastatina	Coadministración de simvastatina con PTV y RTV puede incrementar las concentraciones plasmáticas del hipolipemiente, debido a la inhibición de OATP/CYP3A4, incrementando el riesgo de miopática y rabdomiólisis.
	Tamsulosina	Coadministración de tamsulosina con un inhibidor potente de CY3A4 (ritonavir) puede aumentar la exposición y los efectos tóxicos de tamsulosina, pudiendo producir hipotensión grave.
	Oxcarbamazepina	Las concentraciones plasmáticas de OBV/PTV/RTV + DSV pueden disminuir por el efecto inductor enzimático de oxcarbamazepina sobre el CYP3A4. Existe riesgo de fracaso terapéutico del régimen antiviral.
	Ticagrelor	Ritonavir, potente inhibidor de CYP3A4 puede producir un aumento clínicamente significativo de la concentración plasmática máxima y del área bajo la curva de ticagrelor y su metabolito activo, lo que conduce a aumentos potencialmente peligrosos de la exposición al fármaco y del riesgo de sangrado.
	Gemfibrozilo	La administración conjunta está contraindicada. La exposición a dasabuvir aumenta en aproximadamente 10 veces en presencia de gemfibrozilo, lo que puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT.
	Quetiapina	Las concentraciones plasmáticas de quetiapina pueden incrementarse por la inhibición del CYP3A4 por ritonavir, incrementándose el riesgo de toxicidad por quetiapina
SMV+ RBV + PegINF	Fenobarbital	La coadministración con fenobarbital puede inducir el metabolismo de SMV ocasionando una reducción de las concentraciones plasmáticas de SMV por el anticomicial, con riesgo de fracaso terapéutico del régimen antiviral.
SOF/LDV	Amiodarona	La coadministración de amiodarona con SOF puede conducir a bradicardia sintomática grave por un mecanismo desconocido.

Una de las interacciones más importantes monitorizadas por el farmacéutico y que muestra la estrecha colaboración entre el farmacéutico y el resto del equipo asistencial, fue la detección precoz de la interacción entre el régimen SOF/LDV y amiodarona, que obligó a la programación del inicio del tratamiento antiviral 45 días después de la suspensión del antiarrítmico en un paciente. Fue necesario efectuar una monitorización estrecha de la frecuencia cardíaca durante todo el tratamiento con el régimen antiviral. En este caso, y a pesar de la retirada anticipada del antiarrítmico, el paciente presentó bradicardia asintomática durante el tratamiento antiviral hasta 60 días después de suspender amiodarona, debido a la elevada vida media del antiarrítmico.

Otra relevante interacción detectada, fue la administración concomitante de simvastatina y OBV/PTV/RTV + DSV en 2 pacientes. En estos casos, el farmacéutico propuso el cambio del hipolipemiente a pravastatina para evitar la toxicidad muscular de simvastatina.

Los fármacos más frecuentemente involucrados en interacciones con el régimen AAD fueron omeprazol con SOF/LDV (22,1%) y OBV/PTV/RTV + DSV (32,6%), y la interacción entre amlodipino y enalapril con OBV/PTV/RTV + DSV con un 26,2% y 18,5% respectivamente.

5.6. RESULTADOS DE ADHERENCIA AL RÉGIMEN ANTIVIRAL.

5.6.1. RESULTADOS GLOBALES DE ADHERENCIA AL RÉGIMEN ANTIVIRAL.

La adherencia media obtenida con el método del recuento de medicación sobrante y el registro de dispensaciones de farmacia fue del 96,4% y 91,1% respectivamente.

De los 128 pacientes incluidos en el estudio, 111 cumplimentaron el cuestionario de adherencia SMAQ. El resultado de adherencia media obtenido con la cumplimentación de este cuestionario fue del 99,1%.

En la tabla 25 se resumen los resultados de adherencia media, global y según duración del tratamiento, obtenidos con el recuento de medicación sobrante y el registro de dispensaciones de farmacia. En la tabla 26 se sintetizan los resultados de adherencia obtenidos con el cuestionario SMAQ.

Tabla 25. Resultados de adherencia al régimen AAD obtenidos mediante el recuento de medicación sobrante y el registro de dispensaciones de farmacia.

	Total N=128 (%)	Tratamiento de 8 semanas N=2 (%)	Tratamiento de 12 semanas N=99 (%)	Tratamiento de 24 semanas N=27 (%)
Recuento de medicación sobrante, Media (Desviación Estándar)	96,4 (10,7)	100 (0)	98,7 (4,7)	87,7 (32,6)
Registro de dispensaciones de farmacia, Media (Desviación Estándar)	91,1 (17,9)	100 (0)	92,6 (15,5)	84,9 (24,9)

Tabla 26. Resultados de adherencia al régimen de AAD obtenidos con el cuestionario SMAQ cualitativo y semicuantitativo.

	Total N=128	Tratamiento de 8 semanas N=2	Tratamiento de 12 semanas N=99	Tratamiento de 24 semanas N=27
Cuestionario SMAQ cualitativo				
Pacientes no adherentes N (%)	1 (0,8)	0	1 (1,0)	0
Pacientes adherentes N (%)	110 (85,9)	2 (100)	92 (92,9)	16 (59,3)
No realizado N (%)	17 (13,3)	0	6 (6,1)	11 (40,7)
Cuestionario SMAQ semicuantitativo				
100-95% adherencia N (%)	107 (83,6)	2 (100)	90 (90,9)	15 (55,6)
94-85% adherencia N (%)	3 (2,3)	0	2 (2,0)	1 (3,7)
84-75% adherencia N (%)	0	0	0	0
74-65% adherencia N (%)	0	0	0	0
64-30% adherencia N (%)	1 (0,8)	0	1 (1,0)	0
<30% adherencia N (%)	0	0	0	0

La tabla 27 recoge los resultados obtenidos del análisis de correlación de Spearman efectuado para comparar los resultados de adherencia obtenidos con los tres métodos de medida de la adherencia empleados en este estudio.

Tabla 27. *Análisis de Correlación de Spearman entre los tres métodos de medida de adherencia.*

	Recuento de medicación sobrante	Registro de dispensaciones de farmacia	Cuestionario SMAQ semicuantitativo
Recuento de medicación sobrante	1	0,19 p=0,835	-0,18 p=0,059
Registro de dispensaciones de farmacia	0,19 p=0,835	1	-0,30 p=0,002
Cuestionario SMAQ semicuantitativo	-0,18 p=0,059	-0,30 p=0,002	1

5.6.2. MEDIDA DE LA ADHERENCIA AL RÉGIMEN ANTIVIRAL Y PREDICCIÓN DE LA OBTENCIÓN DE RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA EN LA SEMANA 12 POSTRATAMIENTO ANTIVIRAL (RVS12).

Los resultados del análisis bivariable de las medidas de adherencia obtenidas con el cuestionario SMAQ y la efectividad del régimen antiviral (obtención de RVS12) se recogen en la tabla 28.

Tabla 28. *Análisis bivariable de resultados globales de adherencia obtenidos con el cuestionario SMAQ y la respuesta al régimen antiviral.*

Resultados globales del cuestionario de adherencia SMAQ cualitativo y semicuantitativo	Efectividad del tratamiento con AAD		
	Consecución de RVS12	No Consecución de RVS12	P valor
Resultados globales del SMAQ cualitativo n (%)			
Pacientes adherentes.	106 (96,4%)	4 (3,6%)	0,999
Pacientes no adherentes.	1 (100%)	-	-
Resultados globales del SMAQ semicuantitativo n (%)			
100-95% adherencia	103 (96,3%)	4 (3,6%)	0,999
94-85% adherencia	3 (100%)	-	-
84-75% adherencia	-	-	-
74-65% adherencia	1 (100%)	-	-
64-30% adherencia	-	-	-
<30% adherencia	-	-	-

Las tablas 29, 30 y 31 recogen los análisis bivariantes de los resultados de adherencia obtenidos con el cuestionario SMAQ y la respuesta al régimen antiviral, según duración del tratamiento antiviral.

Tabla 29. *Análisis bivariable de resultados globales de adherencia obtenidos con el cuestionario SMAQ y la respuesta al régimen antiviral de duración 8 semanas.*

Resultados del cuestionario de adherencia SMAQ cualitativo y semicuantitativo con regímenes AAD de 8 semanas de duración	Efectividad del tratamiento con AAD		
	Consecución de RVS12	No Consecución de RVS12	P valor
Resultados globales del SMAQ cualitativo n (%)			
Pacientes adherentes	2 (100%)	-	-
Pacientes no adherentes.	-	-	-
Resultados globales del SMAQ semicuantitativo n (%)			
100-95% adherencia	2 (100%)	-	-
94-85% adherencia	-	-	-
84-75% adherencia	-	-	-
74-65% adherencia	-	-	-
64-30% adherencia	-	-	-
<30% adherencia	-	-	-

Tabla 30. *Análisis bivariable de resultados globales de adherencia obtenidos con el cuestionario SMAQ y la respuesta al régimen antiviral de duración 12 semanas.*

Resultados del cuestionario de adherencia SMAQ cualitativo y semicuantitativo con regímenes AAD de 12 semanas de duración	Efectividad del tratamiento con AAD		
	Consecución de RVS12	No Consecución de RVS12	P valor
Resultados globales del SMAQ cualitativo n (%)			
Pacientes adherentes.	1 (100%)	-	0,999
Pacientes no adherentes	90 (97,8%)	2 (2,2%)	-
Resultados globales del SMAQ semicuantitativo n (%)			
100-95% adherencia	88 (97,8%)	1 (2,2%)	0,999
94-85% adherencia	2 (100%)	-	-
84-75% adherencia	-	-	-
74-65% adherencia	-	-	-
64-30% adherencia	1 (100%)	-	-
<30% adherencia	-	-	-

Tabla 31. *Análisis bivariable de resultados globales de adherencia obtenidos con el cuestionario SMAQ y la respuesta al régimen antiviral de duración 24 semanas.*

Resultados del cuestionario de adherencia SMAQ cualitativo y semicuantitativo con regímenes AAD de 24 semanas de duración	Efectividad del tratamiento con AAD		
	Consecución de RVS12	No Consecución de RVS12	P valor
Resultados globales del SMAQ cualitativo n (%)			
Pacientes adherentes.	14 (87,4%)	2 (12,5%)	-
Pacientes no adherentes.	-	-	-
Resultados globales del SMAQ semicuantitativo n (%)			
100-95% adherencia	13 (86,7%)	1 (13,3%)	0,999
94-85% adherencia	1 (100%)	-	-
84-75% adherencia	-	-	-
74-65% adherencia	-	-	-
64-30% adherencia	-	-	-
<30% adherencia	-	-	-

Se calculó la sensibilidad y especificidad del cuestionario cualitativo para predecir la RVS12 de los tratamientos AAD. En este caso, la sensibilidad y especificidad fueron 99,0% (IC95%; 94,9-99,8%) y 0,0% (IC95%; 0,0%-5,0%) respectivamente. La sensibilidad y especificidad calculada para el SMAQ cuantitativo fue del 96.0% (IC95%; 90,8%-98,5%) and 0,0% (IC95%; 0,0-5,0%), respectivamente.

También, se ha efectuado un análisis mediante curva ROC, para estudiar la capacidad de predicción de la RVS12 de los resultados de adherencia obtenidos con los otros dos métodos de medida de la adherencia utilizados en este estudio, recuento de la medicación sobrante y registro de dispensaciones de farmacia.

En la figura 12 se muestran los resultados del análisis de la curva ROC de la adherencia obtenida mediante el recuento de medicación sobrante y la RVS12 global. En las figuras 13 y figura 14, se muestran los resultados del análisis de la curva ROC para el método de medida de la adherencia (recuento de medicación sobrante) y la RVS12 obtenida en los tratamientos de duración 12 y 24 semanas, respectivamente.

Figura 12. Análisis de curva ROC. Recuento de medicación sobrante y porcentaje RVS12 global.

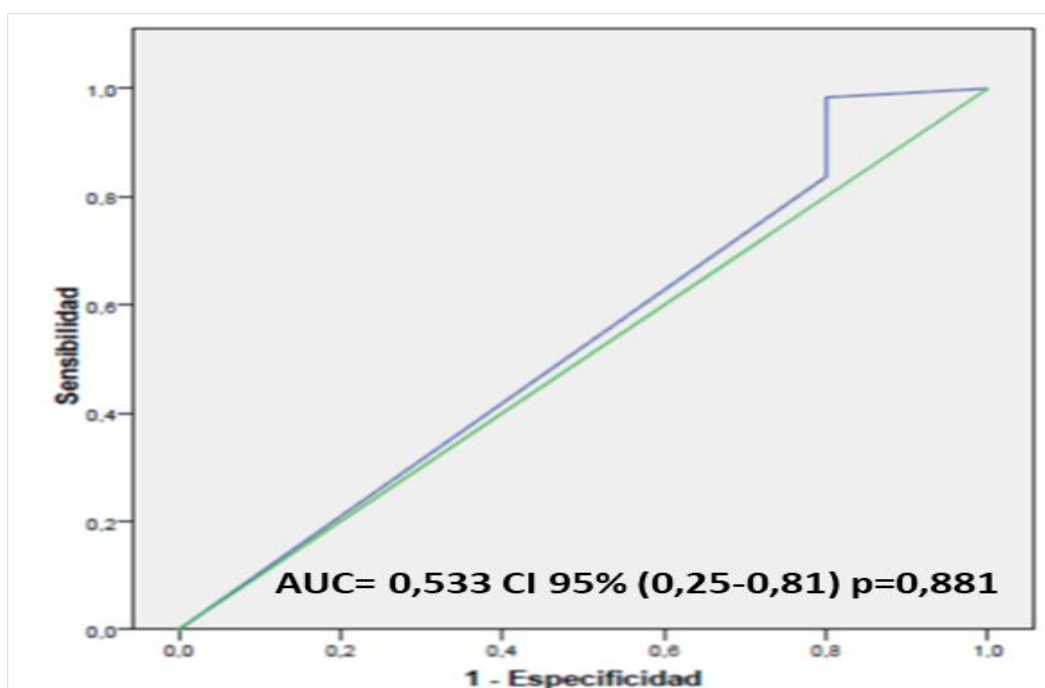


Figura 13. Análisis de curva ROC. Recuento de medicación sobrante y porcentaje de RVS12 obtenida con tratamientos de duración 12 semanas.

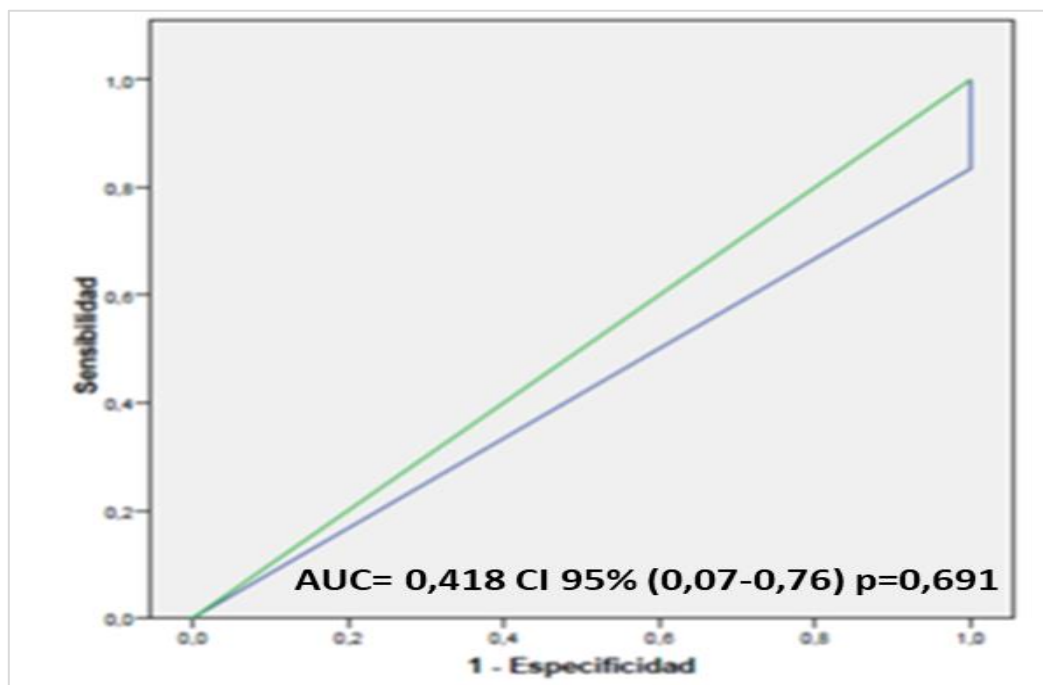
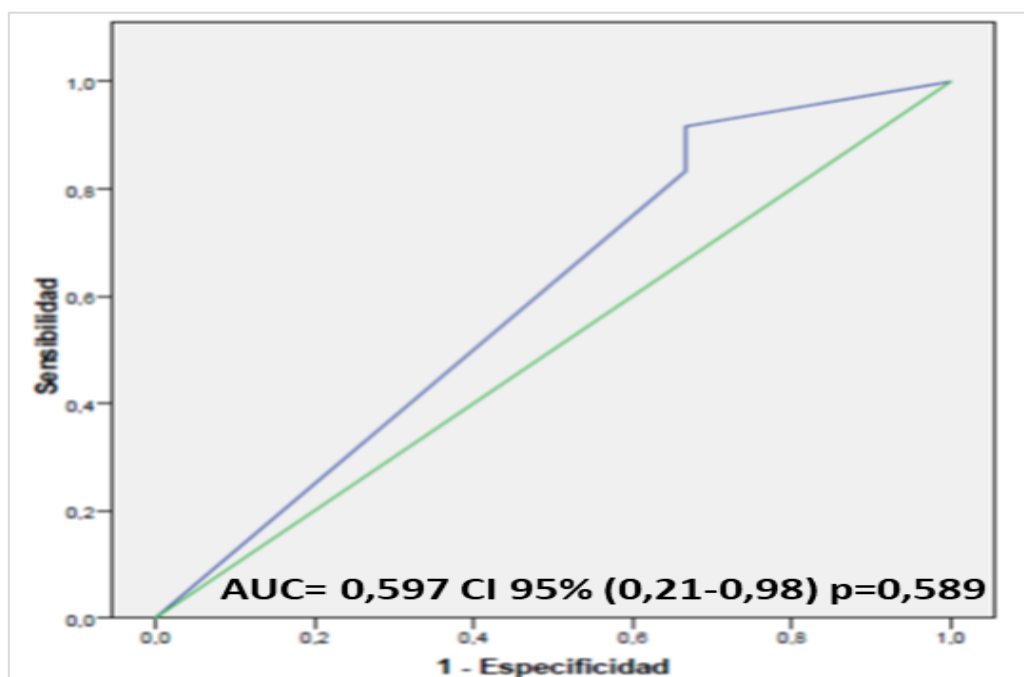
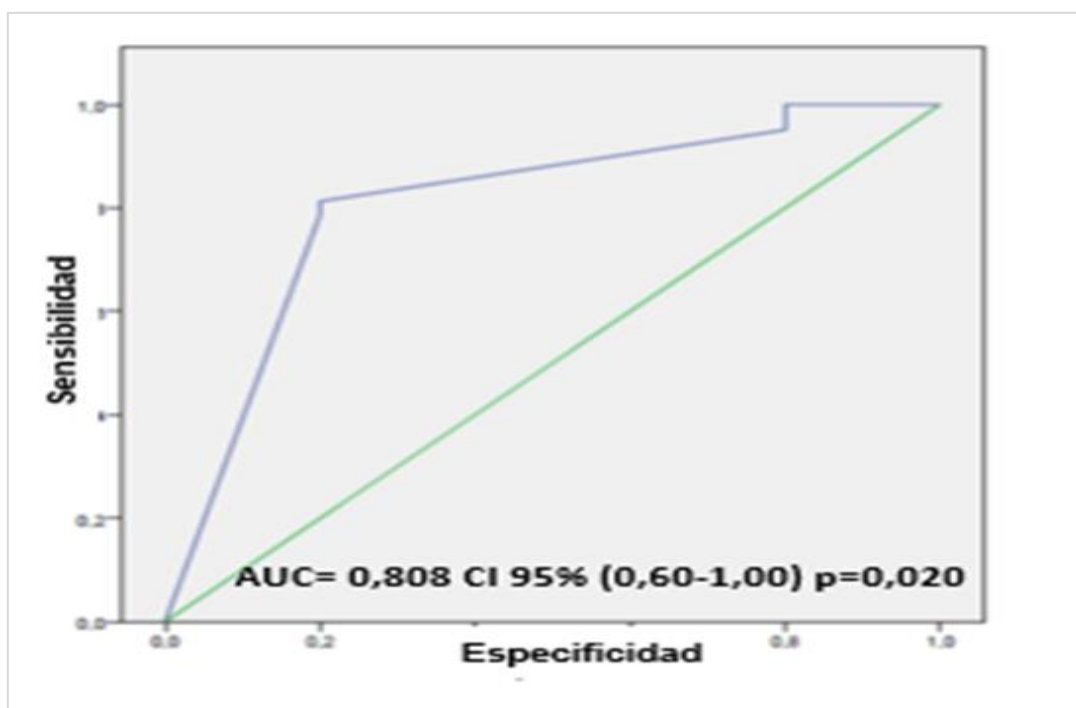


Figura 14. Análisis de curva ROC. Recuento de medicación sobrante y porcentaje de RVS12 obtenida con tratamientos de duración 24 semanas.



En la figura 15 se muestran los resultados del análisis de la curva ROC de la adherencia obtenida mediante el registro de dispensaciones del Servicio de Farmacia y la RVS12 global. En este caso, y dado que el AUC resultante fue superior a 0,6 (límite inferior del intervalo de confianza), se ha calculado el mejor punto de corte de la curva, en función de su sensibilidad y especificidad.

Figura 15. *Análisis de curva ROC. Registro de dispensaciones de farmacia y RVS12 global.*

En la tabla 32 se recogen las coordenadas de la curva ROC y el punto de corte correspondiente a la curva obtenida con el resultado de adherencia global para el registro de dispensaciones de farmacia y RVS12.

Tabla 32. *Coordenada de la curva ROC y punto de corte de la curva para el registro de dispensaciones de farmacia y RVS12 global.*

Valor punto de corte Curva ROC	Sensibilidad	Especificidad
-1,00	100%	0%
16,67	100%	20%
49,97	98%	20%
66,63	95%	20%
66,66	81%	80%
66,67	81%	80%
80,36	80%	80%
97,02	79%	80%

Las figuras 16 y 17 muestran los resultados del análisis de la curva ROC para el método de registro de dispensaciones del Servicio de Farmacia y la RVS12 obtenida en los tratamientos de duración 12 y 24 semanas, respectivamente.

Figura 16. *Análisis de curva ROC. Registro de dispensaciones de farmacia y RVS12 obtenida con tratamientos de duración 12 semanas.*

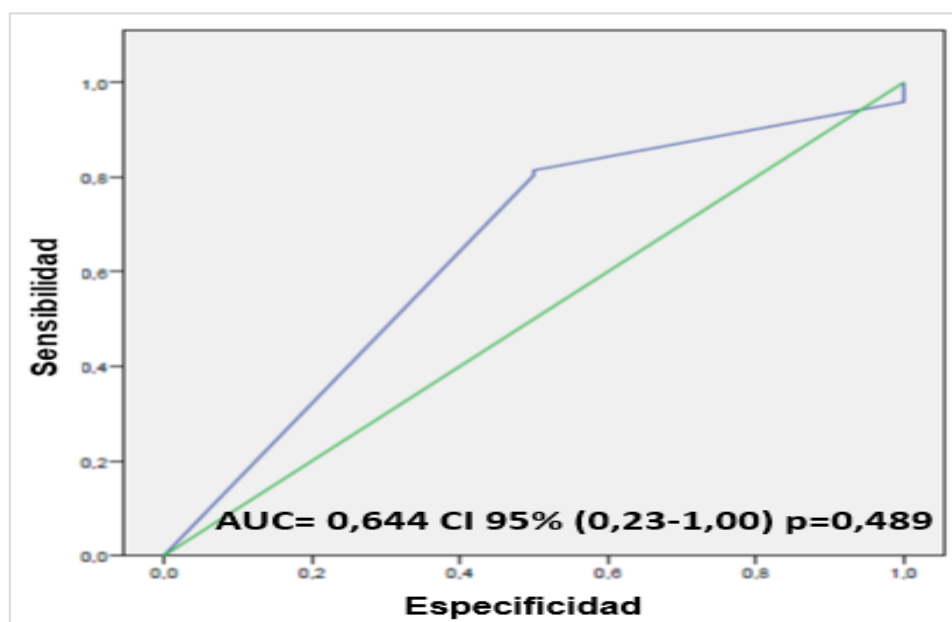
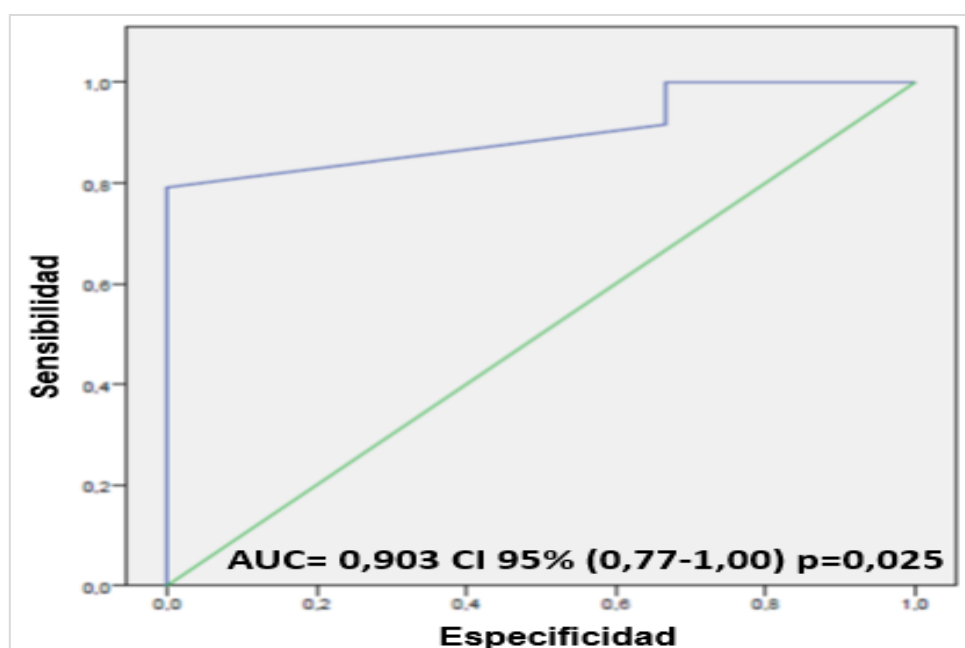


Figura 17. *Análisis de curva ROC. Registro de dispensaciones de farmacia y RVS12 obtenida con tratamientos de duración 24 semanas.*



La tabla 33 recoge las coordenadas de la curva ROC y el punto de corte correspondiente a la curva obtenida con el resultado de adherencia para el registro de dispensaciones de farmacia y RVS12 obtenida con los tratamientos de duración 24 semanas.

Tabla 33. *Coordenada de la curva ROC y punto de corte de la curva para el registro de dispensaciones de farmacia y RVS12 para los tratamientos con duración 24 semanas.*

Valor	Sensibilidad	Especificidad
-1,00	100%	0%
16,67	100%	33%
49,97	96%	33%
66,63	92%	33%
66,66	79%	100%
80,35	75%	100%
97,02	71%	100%
101,00	0%	100%

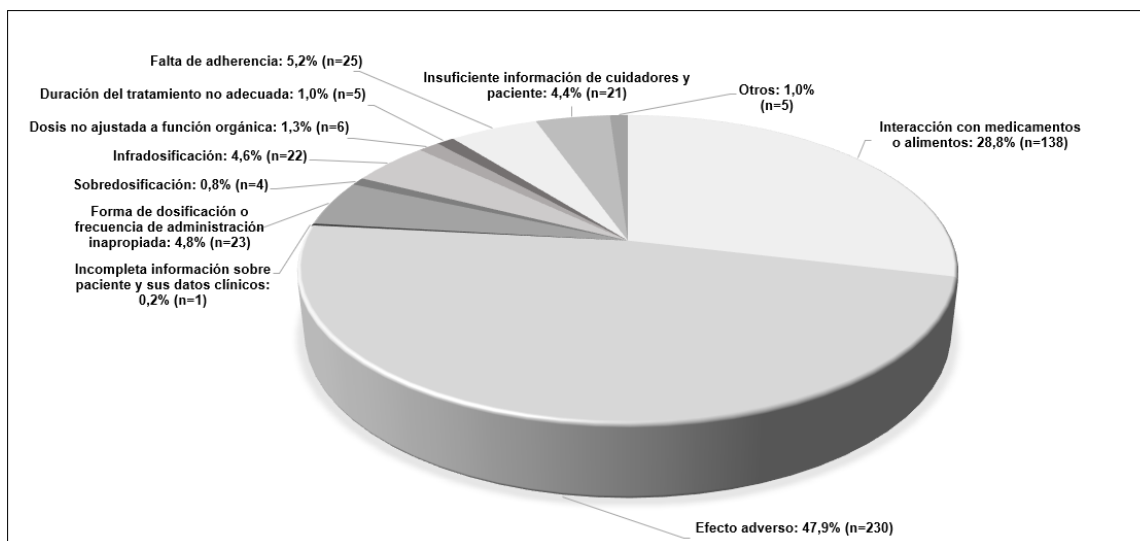
5.7. RESULTADOS DEL PROGRAMA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA.

Durante el período de estudio, los farmacéuticos atendieron un total de 463 consultas, 128 (22,65%) se correspondían con consultas de inicio de tratamiento y 335 (59,30%) fueron consultas de seguimiento. Además, los farmacéuticos atendieron 102 consultas telefónicas efectuadas por los pacientes a la Unidad de Atención Farmacéutica a pacientes con VHC del Servicio de Farmacia.

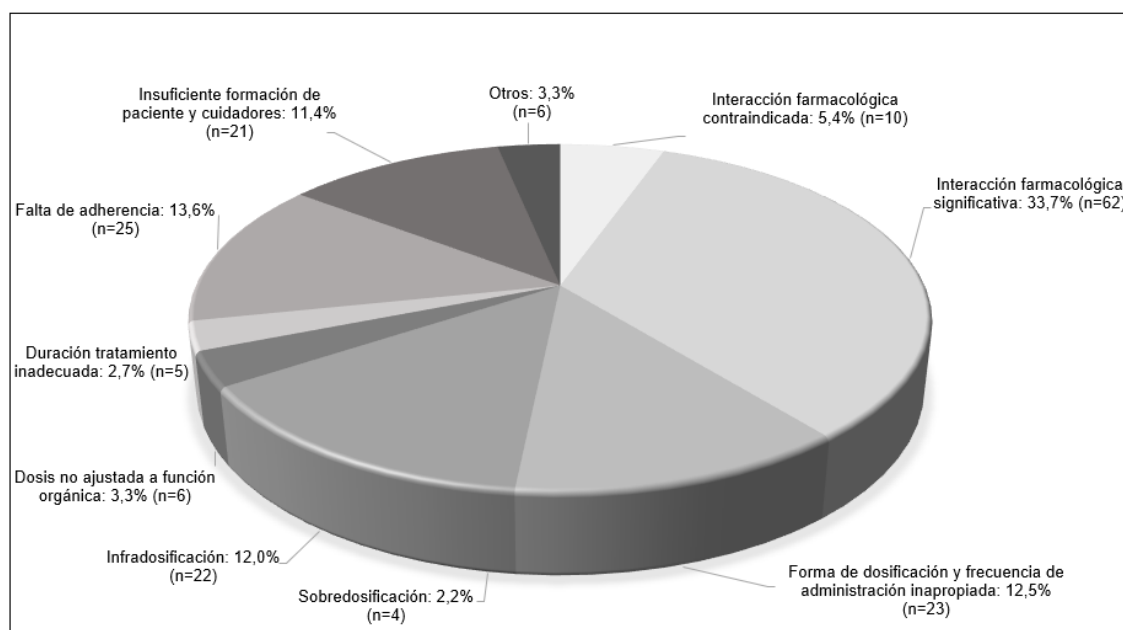
5.7.1. PROBLEMAS RELACIONADOS CON LA MEDICACIÓN.

Los farmacéuticos detectaron 480 PRMs en 83 pacientes. En la figura 18 se detallan el tipo y la frecuencia de los PRMs detectados durante el desarrollo del programa de AF en los pacientes del estudio.

Figura 18. Tipo y frecuencias de PRMs detectados.



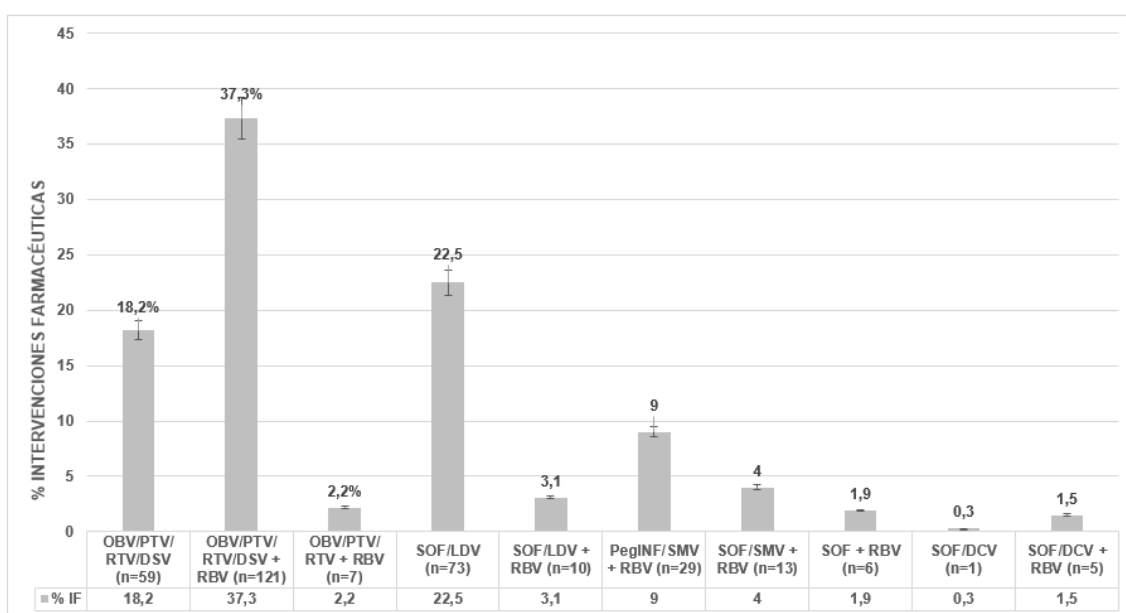
El 37,29% (179) de los PRMs detectados por los farmacéuticos estaban relacionados con un error de medicación. En la figura 19 se resumen los tipos errores de medicación detectados y sus frecuencias.

Figura 19. *Tipos de errores de medicación detectados y frecuencias.*

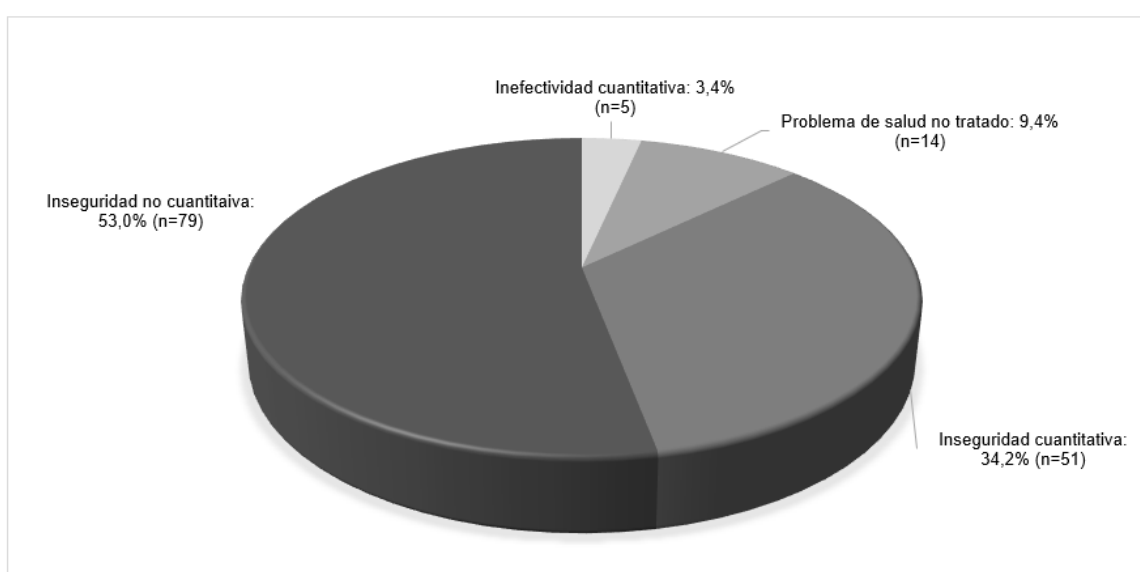
5.7.2. CARACTERÍSTICAS DE LAS INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS.

Se realizaron un total de 324 IFs en 108 pacientes (2,53 intervenciones por paciente). 234 (72,22%) de las intervenciones fueron efectuadas en los pacientes con duración de tratamiento 12 semanas, mientras que, en los regímenes con duración de 24 semanas se efectuaron 87 intervenciones farmacéuticas (26,85%). En global, el 87,9% de estas intervenciones fueron aceptadas por el médico y/o el paciente.

En la figura 20 se exponen los regímenes de AADs sobre los que se efectuaron las IFs. Además, en 115 (35,49%) de las intervenciones realizadas estaban implicados otros medicamentos diferentes a los incluidos en el régimen antiviral.

Figura 20. Regímenes de AADs implicados en las intervenciones farmacéuticas efectuadas.

De las 324 IFs, 175 (54,01%) tenían un carácter preventivo y 149 (45,99%) de las IFs eran resolutivas de algún RNM detectado en los pacientes. En la figura 21, se detalla la clasificación de los RNMs detectados por los farmacéuticos, según la clasificación propuesta en el Tercer Consenso de Granada y Metodología Dáder.

Figura 21. Clasificación de los RNMs detectados por los farmacéuticos.

En la tabla 34 se resumen el tipo de intervención farmacéutica llevada a cabo por los farmacéuticos para resolver o prevenir los PRMs y RNMs detectados.

Tabla 34. *Acciones propuestas para prevenir o resolver los PRMs y RNMs detectados.*

Acciones propuestas por los farmacéuticos para prevenir o solucionar los RNMs detectados			
Características de las acciones planteadas		N	%
Intervenir sobre la cantidad del medicamento	Modificar la dosis	77	23,8
	Modificar la dosificación	8	2,5
	Modificar la pauta	20	6,2
Intervenir sobre la estrategia farmacológica	Añadir un medicamento	79	24,4
	Suspender un medicamento	49	15,1
	Sustituir un medicamento	13	4,0
Intervenir sobre la educación del paciente	Educar al paciente sobre la forma de uso y administración del medicamento	77	23,8
	Educar al paciente sobre la importancia de la adherencia	38	11,7
	Educar al paciente sobre medidas no farmacológicas	171	52,8
No se establece con claridad cuál es la acción que debería realizarse		0	0,0

5.7.3. RESULTADOS OBTENIDOS CON LAS INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS.

Para evaluar los resultados en salud obtenidos con las IFs efectuadas se ha llevado un análisis multivariable que se muestra en la tabla 35.

Tabla 35. Análisis multivariable de los resultados en salud obtenidos con las IFs efectuadas.

Intervenciones farmacéuticas realizadas	N	% sobre el total de IFs N=324	% IFs sobre total de pacientes intervenidos N=108	% IFs sobre el total de pacientes N=128
NÚMERO TOTAL DE IFs	324	-	3,02	2,53
- IFs Preventivas	175	54%	1,63	1,37
- IFs Resolutivas	149	46%	1,39	1,16
RESULTADOS DE IFs EFECTUADAS PARA RESOLVER RNMs.				
<u>IFs Resolutivas Aceptadas</u>				
- Resolución total o parcial del RNM.	110	80,9%*	1,02	0,74
- No Resolución de RNM	25	18,4%*	0,22	0,18
- Resultado desconocido/No valorable	1	0,7%*	-	-
<u>IFs Resolutivas No Aceptadas</u>				
- Resolución total o parcial del RNM	3	23,1%**	0,02	0,02
- No Resolución de RNM	10	76,9%**	0,09	0,07
- Resultado desconocido/No valorable	-	-	-	-
RESULTADOS DE IFs EFECTUADAS PARA PREVENIR RNM POTENCIALES.				
<u>IFs Preventivas Aceptadas</u>				
- Aparición del RNM potencial.	145	97,3%***	1,34	1,13
- No aparición de RNM potencial.	3	2,0%***	0,03	0,02
- Resultado desconocido/No valorable	1	0,7%***	-	-
<u>IFs Preventivas No Aceptadas</u>				
- Aparición del RNM potenciales.	18	90%****	0,16	0,14
- No aparición de RNM no potenciales	1	5,0%****	0,05	0,04
- Resultado desconocido/No valorable	1	5,0%****	0,05	0,04

*Expresado sobre el total de IFs aceptadas (N = 136); ** Expresado sobre el total de IFs no aceptadas (N = 13); *** Expresado sobre el total de IFs aceptadas (N = 149); **** Expresado sobre el total de IFs no aceptadas (N = 20). Se encuentra significación estadística entre la aceptación de la intervención y la resolución del RNM mediante la prueba del ji cuadrado ($p=0,001$), pero no se encuentra significación estadística entre la aceptación de la IF y la prevención de la aparición de RNM ($p=0,453$).

En nuestro estudio se ha efectuado un análisis del impacto de las IF efectuadas, cuyos resultados se muestran en la tabla 36.

Tabla 36. Análisis de valoración del impacto de las IF realizadas.

Intervenciones	Total de intervenciones N (%)	Intervenciones preventivas N (%)	Intervenciones resolutivas N (%)
Intervenciones con impacto en el resultado de efectividad del tratamiento			
No	235 (72,5)	93 (53,1)	142 (95,3)
Si	89 (27,5)	82 (46,9)	7 (4,7)
Intervenciones con impacto en el resultado de seguridad del tratamiento			
No	54 (16,7)	50 (28,6)	4 (2,7)
Si	270 (83,3)	125 (71,4)	145 (97,3)
Intervenciones con impacto en la sostenibilidad del Sistema Sanitario			
No	304 (93,8)	155 (88,6)	149 (100)
Si	20 (6,2)	20 (11,4)	0
Significación de las intervenciones			
Intervención que no produce cambios significativos en la atención al paciente.	79 (24,4)	38 (21,7)	41 (27,5)
Intervención que mejora la calidad del paciente y que aporta un incremento a la calidad asistencial y a la eficiencia.	159 (49,1)*	109 (62,3)	50 (33,6)
Intervención que aumenta la efectividad y/o reduce toxicidad y aporta un incremento importante a la calidad asistencial y a la eficiencia de forma muy significativa.	84 (25,9)*	26 (14,9)	58 (38,9)
Intervención que evita un fallo orgánico o la muerte y/o aporta un incremento muy importante a la calidad asistencial o la eficiencia de forma extremadamente significativa.	2 (0,6)	2 (1,1)	0 (0,0)

*Las intervenciones resolutivas tienen una significación mayor en la eficiencia y en la calidad asistencial, mientras que las intervenciones preventivas tienen una mayor significación en la mejora de la calidad del paciente ($p < 0,005$) Prueba de Ji cuadrado.

DISCUSIÓN

6.1. DESARROLLO DEL PROGRAMA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA PARA PACIENTES EN TRATAMIENTO CON AAD PARA LA HEPATITIS C.

Una de las prioridades del farmacéutico es participar en el desarrollo de programas de AF multidisciplinares, en los que el paciente es el protagonista y beneficiario principal. El objetivo final de esta actividad clínica es incrementar la efectividad, seguridad y eficiencia en el uso de los medicamentos, para contribuir a mejorar los resultados en salud y la calidad de vida de los pacientes.

La aparición de los nuevos fármacos AADs para el tratamiento de la hepatitis C ha revolucionado el panorama terapéutico de esta patología, pero plantea nuevos desafíos como son los derivados de sus potenciales interacciones y posibilidad de efectos adversos no detectados en los ensayos clínicos, así como la necesidad de implementar herramientas para mejorar la adherencia a estos tratamientos y con ello su efectividad.

El desarrollo de un programa de AF, específicamente dirigido a pacientes con hepatitis C, puede dar respuesta a estos retos terapéuticos como se ha demostrado en otras patologías. Las tesis de Sánchez-Casanueva T o de Domingo MA, son ejemplos claros de las ventajas que ofrece la implantación de programas de AF dirigidos a pacientes con patologías concretas (esclerosis múltiple y artritis reumatoide, respectivamente)^(132,133), y demuestran que estos programas contribuyen a la resolución de RNMs y PRMs, y al uso seguro y eficiente de los medicamentos en el ámbito hospitalario de la atención a pacientes externos. Un metaanálisis Cochrane del 2011, que analiza los resultados de 36 estudios sobre la labor del farmacéutico en la atención a pacientes externos, confirma que la actuación de los farmacéuticos contribuye a la mejora de los resultados clínicos y del patrón de prescripción⁽¹³⁴⁾.

Para el desarrollo de nuestro programa de AF, se han seguido las directrices establecidas en el documento consenso del Foro de Atención Farmacéutica, las recomendaciones para el desarrollo de AF a pacientes externos publicados por la SEFH en 2002 y el Modelo de Selección y Atención Farmacéutica al paciente VIH y/o VHC de la SEFH 2015^(135,136,122). Además, para el seguimiento de los pacientes, se ha utilizado la metodología Dáder⁽¹³⁷⁾.

Todos estos documentos explican cómo poner en marcha un programa de AF sustentado en tres pilares básicos que son la atención de carácter multidisciplinar, la excelencia en el conocimiento y la evaluación de resultados; y proponen un método estandarizado y sistemático para efectuar el análisis del perfil farmacoterapéutico del paciente, la detección de PRMs y RNMs y el desarrollo de un plan de acción para la prevención y resolución de los mismos. Las herramientas sobre las que se va sustentar todo el programa de AF desarrollado serán la entrevista motivacional con el paciente y la comunicación eficiente entre el farmacéutico de hospital, médicos de diferentes ámbitos asistenciales y paciente y/o cuidadores.

Hay pocos datos en la literatura que describan y analicen los resultados de la implantación de programas de AF dirigidos a pacientes con Hepatitis C en tratamiento con AADs. El trabajo de Chamorro de Vega E y cols se muestra como uno de los más completos y metodológicamente correctos de entre los publicados hasta la fecha⁽¹³⁸⁾. Nuestro proyecto de AF, como el de estos autores, pretende desarrollar un programa de AF integral, que permita medir la efectividad y seguridad como variables de la práctica clínica real, además de otros aspectos como la adherencia al tratamiento o la detección de errores de medicación, que ponen en valor el papel del farmacéutico en la atención prestada a estos pacientes.

Nuestro trabajo presenta como novedad, respecto al trabajo de Chamorro-de-Vega E⁽¹³⁸⁾ y el de otros autores como Yamamoto H⁽¹³⁹⁾, la incorporación de la metodología Dáder, el diseño e implantación de un sistema de codificación del impacto y de la significación de las IFs efectuadas y el desarrollo de procedimientos normalizados de trabajo específicos para la atención de los pacientes con VHC en tratamiento con AADs. Esto ha permitido, por un lado, conocer de forma más exacta y detallada la magnitud del impacto sobre la salud de las intervenciones farmacéuticas efectuadas, aspecto este no explorado por otros autores, y, por otro lado, garantizar la homogeneidad de la calidad del proceso asistencial prestado a todos los beneficiarios. No debemos olvidar que, como apuntan algunos investigadores, para prevenir y resolver PRMs y RNMs se requieren métodos estandarizados, continuos y sistemáticos⁽¹⁴⁰⁾.

6.2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN.

6.2.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y DEL VHC.

En cuanto a las características basales de los pacientes incluidos en este estudio, destacar que en su mayoría eran hombres (63,3%), esto concuerda con los datos epidemiológicos de los que disponemos hasta ahora sobre la enfermedad en España. Tal y como se comentó en las primeras páginas de este trabajo, el estudio GEHEP005, muestra que la mayoría de los pacientes infectados en nuestro país son hombres (67,9%)⁽²²⁾; mientras que el estudio de Bruguera y Forns, informa que se trata de una patología con una prevalencia que va aumentando a partir de los 30 años de edad⁽³⁰⁾, por lo que es plausible que la edad media de nuestra población al inicio del tratamiento fuera de 55 años.

La mayoría de los pacientes incluidos (86,7%) en nuestro estudio estaban infectados por el VHC genotipo 1, y en concreto el subtipo 1b (66,4%) fue el más predominante, seguido de los subtipos 1a (18,0%), 4 (8,6%) y 3 (4,7%). Estos datos mantienen, en parte, la consonancia reflejada en los estudios epidemiológicos españoles más recientes, que muestran que el genotipo 1b, es el más prevalente en nuestro país, afectando al 37,9% de los pacientes infectados, seguido del genotipo 1a (24,9%), y el genotipo 3 (17,3%)⁽²²⁾.

El porcentaje ligeramente superior de pacientes con genotipo 4 de nuestro estudio, es explicable únicamente por la estrategia de selección de pacientes instaurada en nuestro hospital al comienzo de la puesta en marcha del programa de AF, y que consistió en la priorización del tratamiento en aquellos pacientes con estadios de enfermedad hepática más avanzada. En nuestra población, se dio la circunstancia, que un porcentaje relativamente superior de pacientes con genotipo 4 frente al genotipo 3, presentaban un estadio de enfermedad hepática más grave y por eso entraron a formar parte de la cohorte estudiada.

6.2.2. VARIABLES CLÍNICAS.

Más de la mitad (62,5%) de los pacientes de nuestra muestra presentaba un estadio de daño hepático avanzado, con un 44,5% de los pacientes con un estadio F4 o de cirrosis al inicio del tratamiento antiviral. No obstante, la mayoría de los pacientes cirróticos (84,2%) no presentaban signos de descompensación en el momento del inicio del tratamiento. Además, ninguno de los pacientes incluidos había recibido un trasplante hepático, y tan solo un paciente de nuestro estudio estaba diagnosticado de CHC. Estos datos no distan mucho de otras cohortes publicadas en práctica clínica real, como la de Chamorro-de-Vega E et al o la de Calleja JL et al, que incluyen también un 44,4% y 46,7% de pacientes cirróticos, respectivamente^(138,141). No obstante, estos autores tienen significativamente más pacientes con cirrosis descompensada y trasplantados hepáticos. Estas diferencias se deben probablemente a las características del hospital en el primer caso, ya que la cohorte del proyecto GRUviC procede de un hospital de tercer nivel, con mayor complejidad que el nuestro, y al carácter multicéntrico del estudio de Calleja JL.

Un notable porcentaje de pacientes (78,1%) presentaban algún tipo de comorbilidad no asociada al VHC y el 14,1% tenía alguna comorbilidad asociada a la infección por el VHC. La hipertensión arterial (34,4%), los trastornos psiquiátricos (20,3%) y la dislipemia (15,6%) sobresalían sobre otras comorbilidades en la población de nuestro estudio, confirmando que estamos ante una población con un notable porcentaje de pacientes pluripatológicos y potencialmente polimedicados.

Además, un 7,0% de los pacientes eran coinfectados VIH/VHC. El VHC y el VIH comparten rutas de transmisión, y por tanto, la infección por el VHC es una de las comorbilidades más frecuentes en los pacientes infectados por el VIH⁽⁶²⁾. En el caso de España, la prevalencia de infección activa por el VHC en pacientes con VIH es del 22,1%⁽⁶⁴⁾. Las diferencias observadas entre nuestra cohorte y los datos epidemiológicos nacionales pueden ser atribuibles al pequeño tamaño muestral de nuestro estudio, aunque también es cierto que, en el caso de nuestro centro, los pacientes coinfectados VIH/VHC, en seguimiento clínico por la Unidad de Infecciosas del hospital, iniciaron, en general, más tarde el tratamiento para el VHC y, por tanto, podrían no estar bien representados en nuestra población.

6.2.3. VARIABLES FARMACOTERAPÉUTICAS.

En cuanto a los tratamientos previos para la hepatitis C recibidos por los pacientes de nuestra cohorte, podemos destacar que la mayoría de los pacientes (63,3%) era naïve, y no habían recibido tratamiento alguno para la infección por el VHC. De los tratados con la combinación RBV y PegINF, el 15,6% de los pacientes no respondieron a este tratamiento y el 7,8% obtuvieron respuesta parcial con la biterapia. En el estudio de Juanbeltz R y cols, también la mayoría de los pacientes estudiados eran naïve (60,1%) y de entre los pretratados, un 34,1% de los pacientes no respondieron a la biterapia⁽¹⁴²⁾.

Solo el 7,8% de los pacientes pretratados de nuestra investigación, habían estado en tratamiento con AADs de primera generación (BCV o TLV), y la mayoría de estos pacientes tuvieron respuesta nula a esta triple terapia.

La combinación de AADs más utilizada en nuestra cohorte fue OBV/PTV/RTV+DSV (50,0%), seguido de SOF/LDV (35,2%). La razón por la que la mayor parte de los pacientes tratados recibieron estas combinaciones se fundamenta en que estos regímenes fueron considerados los más eficientes para la mayoría de los genotipos y tipos de pacientes durante el periodo de estudio, por este motivo el equipo pluridisciplinar del que formaban parte los farmacéuticos especialistas promovió la prescripción de estos regímenes frente a otras alternativas menos eficientes. La duración del tratamiento fue 12 semanas en la mayoría de los pacientes (77,3%). Y en un 41,4% de los pacientes se añadió RBV al régimen antiviral.

En los estudios de práctica clínica real de ámbito nacional como el de Calleja JL⁽¹⁴¹⁾, Chamorro-de-Vega E⁽¹³⁸⁾ o Juanbeltz R⁽¹⁴²⁾, incluyen pacientes con características poblacionales y farmacoterapéuticas semejantes a las de nuestro estudio, por lo que podemos concluir que nuestra población es representativa de la población general de pacientes con hepatitis C crónica en España.

6.3. EFECTIVIDAD DE LOS REGÍMENES DE AADs.

Los ensayos clínicos incluyen normalmente poblaciones de pacientes altamente seleccionadas donde paciente y tratamiento están estrechamente monitorizados. Sin embargo, estas consideraciones limitan potencialmente la aplicabilidad de los resultados en la práctica clínica rutinaria, donde las poblaciones son más complejas, más heterogéneas y no están tan controladas. Es necesario, por tanto, disponer de datos de efectividad en práctica clínica real, para confirmar los hallazgos de los ensayos clínicos y para guiar las decisiones terapéuticas. En nuestro estudio se llevó a cabo una monitorización estrecha de la efectividad de los regímenes de AADs, mediante un seguimiento periódico de los resultados de carga viral y de la obtención de RVS en la semana 12 tras la finalización del tratamiento y, por tanto, aporta nuevos datos sobre la eficacia real de estas nuevas terapias.

En nuestra cohorte, la tasa de RVS12 fue del 96,1%, confirmándose la alta efectividad de los regímenes con AADs que se muestra en los ensayos clínicos, donde las tasas de RVS12 rondan el 90% en la mayoría de los pacientes^(143,144,104,105,97). En comparación con un estudio similar realizado por Chamorro-de-Vega E y cols, en el que los autores evaluaron la implantación de un programa de seguimiento farmacoterapéutico en 1.070 pacientes, nuestra tasa de efectividad global fue ligeramente superior (96,1% versus 93,0% para Chamorro-de-Vega)⁽¹³⁸⁾. Estas diferencias podrían estar relacionadas con el menor porcentaje de pacientes con coinfección VIH/VHC, cirrosis descompensada y trasplante hepático incluido en nuestra cohorte, que generalmente responden peor al tratamiento antiviral^(145,146).

Los resultados en la RVS12 de nuestra población se mantuvieron elevados en los diferentes tipos de pacientes, genotipos y regímenes antivirales. La condición de haber recibido o no tratamiento previo para la hepatitis C no parece haber impactado significativamente en los resultados de eficacia de nuestro estudio. El porcentaje de RVS12 fue del 98,8% en pacientes naïve, del 91,5% en pacientes pretratados con la combinación de RBV y PegINF, y del 100,0% en los pacientes previamente tratados con AADs de primera generación (BOC y TLV). En el estudio de Juanbeltz, con una población similar a la nuestra, se obtuvieron tasas de RVS12 ligeramente inferiores. Los porcentajes de RVS12 en este caso para los pacientes naïve y pretratados fueron del 96,8% y 97,9%, respectivamente⁽¹⁴²⁾.

Por otro lado, observamos una tasa de RVS12 en el grupo de pacientes a los que se les adicionó RBV al tratamiento AAD del 96,2%, frente al 96,0% de los pacientes sin RBV, lo que confirma la baja utilidad terapéutica de la adición de este antiviral al régimen terapéutico documentada en la literatura reciente⁽¹⁴⁷⁾. No obstante, debe observarse que, en nuestra población, los pacientes infectados con genotipo 3, los cirróticos descompensados y los no respondedores a AAD de primera generación, que son los pacientes en los que la RBV se considera una herramienta útil, no están lo suficientemente representados como para observar diferencias.

En nuestro estudio, los resultados de RVS12 obtenidos para los distintos genotipos fueron cercanos al 100,0%. El genotipo 1b fue el que presentó el porcentaje de efectividad más bajo (94,1%), replicándose en nuestra cohorte los resultados obtenidos en los ensayos clínicos y en práctica clínica real de otros autores^(142,105). Sin embargo, las tasas de respuesta obtenidas para el genotipo 1, que representa el subgrupo de pacientes mayoritario en nuestra investigación, fueron superiores a las obtenidas en un estudio recientemente efectuado por Backus et al, que aglutina información de 4.365 pacientes naïve, con genotipo1, tratados con SOF/LDV± RBV en Estados Unidos⁽¹⁴⁸⁾. Las diferencias observadas entre estos autores, nuestros resultados y otras experiencias nacionales como la de Calleja JL et al. pueden responder a las diferencias en las características basales de las poblaciones estudiadas. En la cohorte americana se incluyó un significativo porcentaje de pacientes afroamericanos, que generalmente tienen tasas de RVS más bajas que la población caucásica predominante en los estudios nacionales^(141,148).

En general, los porcentajes de respuesta al tratamiento fueron superiores al 90,0% con las diferentes combinaciones de AADs y duraciones de tratamiento, salvo para el régimen constituido por la combinación de PegINF/SMV/RBV, donde la tasa de respuesta global que observamos fue del 85,7%. Estos hallazgos están en consonancia con los obtenidos en los ensayos clínicos de esta combinación, donde se muestran tasas de respuestas ligeramente más bajas que las nuestras. Así por ejemplo, los ensayos de SMV, QUEST-1 y QUEST-2, efectuados en pacientes naïves con genotipo 1, muestran una tasa de respuesta global del 80,4%, mientras que en el estudio PROMISE realizado en pacientes pretratados con este mismo genotipo y régimen antiviral, la tasa de respuesta fue ligeramente inferior al de los pacientes no tratados previamente (79,2%)⁽¹⁴⁹⁾.

Aunque en nuestra cohorte observamos una eficacia ligeramente superior a la de los ensayos pivotaes, el reducido número de pacientes tratados con esta combinación en nuestra investigación, impide sacar otras conclusiones, más que las meramente descriptivas.

En cuanto a la efectividad observada en los pacientes según diferentes grados de enfermedad hepática, en general, los pacientes cirróticos y no cirróticos de nuestra cohorte alcanzaron tasas igualmente altas de SVR12, así como los pacientes cirróticos descompensados y compensados. En el análisis de Calleja JL y cols tampoco se encuentran diferencias entre estos distintos subgrupos de pacientes⁽¹⁴¹⁾. Nuestros resultados y los de Calleja JL resultan especialmente alentadores, dado el favorable perfil de seguridad que muestran estas terapias en pacientes cirróticos. Los pacientes cirróticos eran, hasta la llegada de los nuevos AADs, pacientes con tasas de eficacia más bajas y más vulnerables a la toxicidad de los tratamientos, que los pacientes con enfermedad hepática menos avanzada⁽¹⁴⁷⁾. Los nuevos AADs son, por tanto, una alternativa eficaz y segura para estos pacientes.

Finalmente, aunque nuestro estudio no tiene un diseño adecuado para poder extraer conclusiones sobre el impacto que la implantación del programa de AF pudiera tener en la efectividad de los AADs, hay datos suficientes en la literatura, que demuestran que la instauración de este tipo de programas mejora los resultados de eficacia de los tratamientos. Así, por ejemplo, investigaciones desarrolladas en el campo de la farmacia comunitaria, en pacientes crónicos con patología cardiovascular como el de Holland, muestran que, la instauración de un programa de seguimiento farmacoterapéutico puede incrementar de forma estadísticamente significativa el porcentaje de pacientes que alcanzan objetivos terapéuticos como son la disminución de las cifras de colesterol total y de la presión arterial, comparado con la población que no recibió este programa⁽¹⁵⁰⁾. Igualmente, Lesmana LA et al. probaron que un programa de AF dirigido a pacientes con CHC en tratamiento con sorafenib, incrementó la supervivencia libre de progresión en 29 semanas, respecto a los pacientes que no estuvieron incluidos en este programa⁽¹⁵¹⁾.

En el campo concreto de las nuevas terapias para la hepatitis C, hay pocas experiencias similares. Así, por ejemplo, Zaepfel M et al elaboraron un estudio metodológicamente adecuado para averiguar el impacto de la implantación de un programa de seguimiento farmacoterapéutico en el logro o no de RVS12 con los nuevos AADs. En este trabajo, los autores observaron que, con la implantación de un programa de este tipo, se lograba un incremento en la tasa de RVS12 del 6% comparado con el grupo control, sobre el que no se llevó a cabo ningún programa de AF. Los autores atribuyen estas diferencias al programa de refuerzo personalizado de la adherencia llevado a cabo en todos los pacientes del grupo experimental⁽¹³⁹⁾. En nuestro estudio, como en el de Zaepfel, un aspecto clave del manejo del tratamiento antiviral durante el desarrollo del programa de AF en todos los pacientes incluidos, fue la valoración, seguimiento de la seguridad de estos tratamientos y refuerzo de la adherencia, por lo que la puesta en marcha del programa de AF desarrollado en nuestro estudio, podría haber contribuido favorablemente a alcanzar los elevados porcentajes de RVS12 observados en nuestra cohorte.

6.4. SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON AADs.

6.4.1. EFECTOS ADVERSOS.

En otros campos de la farmacoterapia como el del manejo seguro de la quimioterapia oral, varios expertos farmacéuticos internacionales se han posicionado sobre la obligación del farmacéutico, como parte importante del equipo clínico, de educar al paciente en la necesidad de que este apunte en un diario todos los EAs ocurridos con la medicación que está tomando, y la exigencia de instruir al paciente en la identificación de una serie de EAs alarmantes que, en caso de que se produzcan, induzcan la comunicación de estos eventos a los profesionales sanitarios⁽¹⁵²⁾.

Los AADs son fármacos de reciente puesta en el mercado, algunos de ellos han sido comercializados mediante procedimiento acelerado de autorización y su seguridad a medio y largo plazo es limitada. Por todo ello, y a falta de un consenso farmacéutico específico para el manejo seguro de los AADs, parece razonable seguir las recomendaciones establecidas en otras áreas de la farmacoterapia en materia de educación y seguridad para el paciente.

En este sentido, los farmacéuticos de este estudio pusieron especial atención en educar al paciente y/o cuidadores en la necesidad de anotar e informar, de todos los EAs acaecidos durante el tratamiento. Los pacientes podían informar de estos eventos a la Unidad de Atención a Pacientes Externos directamente en cada visita clínica o bien por teléfono al Servicio de Farmacia del hospital.

6.4.1.1. Incidencia de los efectos adversos.

De acuerdo con estudios previos con los antivirales de primera generación (BOC y TLV), los porcentajes de RVS aumentaron con el uso de estos fármacos, pero también lo hicieron los eventos adversos, lo que resultó en tasas de interrupción del tratamiento del 9 al 19% en pacientes con los regímenes de triple terapia, resultando especialmente relevantes los EAs cutáneos y hematológicos⁽¹⁰⁶⁾. En comparación con los AADs de primera generación, los AADs de segunda generación se presentan en los ensayos clínicos como fármacos más seguros.

Según los ensayos clínicos, la incidencia global de EAs relacionados con los AADs de segunda generación suele estar entre el 66% y 82%^(81,106). En nuestro trabajo, un porcentaje significativamente mayor de pacientes (90,6%) tuvo algún EA con el tratamiento antiviral. Sin embargo, estos datos no son discordantes con otras experiencias publicadas sobre práctica clínica real. Así, Louie V et al observaron una tasa global de EAs ligeramente superior a la nuestra (95,7%) en una muestra de 213 pacientes (42,3% cirróticos y 38,0% pretratados), que recibieron tratamiento con la combinación SOF más RBV (69,5%) o bien SOF más RBV más peginterferón (30,5%)⁽¹¹⁴⁾. Las diferencias encontradas con nuestros resultados pudieran responder al mayor porcentaje de pacientes tratados con interferón, fármaco con perfil de toxicidad mayor, frente al 5,5% de los pacientes de nuestra cohorte, que estuvieron expuestos a este medicamento.

Por otro lado, debe observarse que en nuestro estudio hay un 21,1% de pacientes con duración de tratamiento superior a 12 semanas. El mayor tiempo de exposición a la terapia antiviral, también puede haber contribuido al mayor porcentaje de efectos adversos, comparado con los recientes estudios con estos regímenes terapéuticos, en los que la duración del tratamiento antiviral se ha reducido considerablemente a 8-12 semanas, sin observarse merma significativa en la eficacia^(153,104).

También debe valorarse que en los ensayos clínicos se utilizan criterios de inclusión y exclusión de pacientes muy estrictos, que generalmente llevan a la exclusión de pacientes con comorbilidades y situaciones clínicas complicadas, que pueden condicionar o predisponer la aparición de más EAs. Esta observación también podría explicar nuestros resultados.

Otro aspecto a tener en cuenta, es la exposición a RBV. En el 41,1% de los pacientes de nuestra cohorte se adicionó RBV al régimen antiviral. En el metaanálisis de Ferreira VL et al, que incluye los resultados de seguridad de 51 estudios, se pone de manifiesto que la adicción de este antiviral al régimen terapéutico incrementa el riesgo de aparición de efectos adversos⁽¹⁵⁴⁾. En nuestra cohorte parece manifestarse este efecto. En el régimen constituido por OBV/PTV/RTV +DSV con RBV un 76,7% de los pacientes sufrieron algún efecto adverso, frente al 64,7% de los pacientes que recibieron la misma combinación sin RBV. Similares resultados se obtuvieron con el régimen SOF/LDV con o sin RBV (71,4% frente al 50,0%, respectivamente). No obstante, nuestros resultados podrían tener únicamente una validez descriptiva, puesto que la muestra está muy segmentada y hay regímenes terapéuticos que incluyen muy pocos pacientes, lo que impide confirmar estas diferencias.

A pesar de todo, en general, la tolerancia a los regímenes de AADs de segunda generación fue buena en nuestro estudio, pues solo un paciente (0,78%) tuvo que interrumpir prematuramente el tratamiento por intolerancia a interferón, por lo que podríamos concluir que ningún paciente de nuestra cohorte tuvo que suspender la terapia por toxicidad directa a algún AAD. Por tanto, la tolerancia fue en general mejor que la observada con los regímenes de interferón, aquellos otros tratamientos que incluían AADs de primera generación⁽¹⁵⁵⁾ y otras experiencias semejantes con AADs de segunda generación en práctica clínica real⁽¹³⁸⁾.

De media, los pacientes de nuestro estudio sufrieron 2,85 EAs por paciente. En un trabajo de similares características llevado a cabo por Barrajón-Pérez I y cols, los autores encontraron que los pacientes sufrían una media de 1,75 EAs por paciente⁽¹⁵⁶⁾. La diferencia observada entre este resultado y los nuestros, puede justificarse por la exhaustiva recogida y documentación de datos sobre seguridad, efectuada durante el programa de AF en nuestro trabajo.

En la tesis de Ribed-Sánchez A se da mucha importancia a este efecto, ya que esta investigadora encontró, que al preguntar activamente a los pacientes sobre los posibles efectos sufridos con la toma de antineoplásicos orales en un programa de seguimiento farmacoterapéutico, los pacientes referían una mayor cantidad de EAs comparado con el grupo control en los que no se había implementado este programa, y por tanto, no se llevaba a cabo un interrogatorio dirigido a la detección de EAs⁽¹⁵⁷⁾.

En nuestra muestra, los EAs más prevalentes a lo largo del tratamiento fueron la fatiga (53,9%) y la astenia (42,2%), seguido de mareo (35,9%), cefalea (28,9%) y las alteraciones gastrointestinales como dispepsia (11,2%), diarrea (7,0%) o náuseas (7,0%). Los resultados obtenidos no distan demasiado de los reflejados en los ensayos clínicos de estos medicamentos ^(143,158,104,101,105,99), y el de otros estudios de práctica clínica real, como el llevado a cabo por los investigadores italianos Nappi A et al, en una cohorte de 170 pacientes. La fatiga fue el efecto adverso más frecuente en un 38,5% de los pacientes en la cohorte de estos investigadores⁽⁹⁶⁾. Chamorro-de-Vega E y cols, por el contrario, encontraron un porcentaje sensiblemente inferior de fatiga en su estudio con respecto al nuestro (37,2% versus 53,9%), pero un mayor porcentaje de prurito (22,4% versus 12,5% en nuestra cohorte) y sequedad de piel (14,5% versus 11,2% observado en nuestra cohorte). La toxicidad dermatológica es uno de los EAs más frecuentemente documentados con los tratamientos para la hepatitis C⁽¹⁵⁹⁾, por ello, en nuestro programa de AF se llevó a cabo un programa específico de prevención de la toxicidad dermatológica en todos los pacientes de nuestra cohorte. El programa consistió en una vigilancia intensiva de EAs dermatológicos y propuesta de medidas no farmacológicas y de cuidado de la piel específicas para evitarlos o resolverlos, lo que podría haber contribuido a la obtención de estos resultados.

En cuanto a las anormalidades en los parámetros de laboratorio, la hiperbilirrubinemia (10,4%), la anemia (5,5%) y la trombocitopenia (5,5%) fueron los EAs más frecuentes.

Un 10,4% de los pacientes experimentaron una elevación de la bilirrubina durante el tratamiento antiviral. La hiperbilirrubinemia fue más común en los pacientes en tratamiento con la combinación OBV/PTV/RTV+DSV, que con otros regímenes antivirales (58,4% versus 41,6%, respectivamente).

No obstante, solo un paciente con cirrosis en tratamiento con la combinación OBV/PTV/RTV+DSV y RBV presentó un incremento de grado 3 en este parámetro sanguíneo. En este caso no fue necesario la suspensión del tratamiento antiviral a pesar de tratarse de un paciente con Child- Pugh A. En los ensayos clínicos de la combinación OBV/PTV/RTV+DSV se observó también este efecto^(143,144). Un 3,8% de los pacientes presentaban hiperbilirrubinemia indirecta con la combinación, aumentando este porcentaje si se asociaba con RBV por la hemólisis inducida por ésta. Estas alteraciones hepáticas eran en general transitorias y alcanzaban su pico máximo en la semana 2 del tratamiento, con posterior normalización pese al mantenimiento del régimen antiviral. Solo un 0,07% de los pacientes requirieron su suspensión por este motivo en los ensayos clínicos⁽¹⁶⁰⁾.

La anemia fue más común en los pacientes que estaban tomando RBV (13,2% versus 0,0%). En todos los casos, la anemia fue de grado 1 (niveles de hemoglobina entre 8,1-10 g/dL), no detectándose casos de anemia severa en ningún paciente de nuestra cohorte. Otros estudios de práctica clínica real como el de Calleja y cols, que incluyeron 1.567 pacientes, corroboran nuestros hallazgos⁽¹⁴¹⁾. Para estos autores, la adicción de ribavirina al régimen antiviral no aporta relevantes ventajas en la eficacia, pero sí incrementa la toxicidad del régimen, especialmente la anemia. En su estudio, la anemia estuvo presente en el 91,0% de los pacientes que recibieron RBV⁽¹⁴¹⁾.

En la actualidad, hay nuevas combinaciones de AADs con tasas de eficacia que superan el 90% sin la adicción de RBV en la mayoría de los genotipos y tipos de pacientes, con duraciones medias de tratamiento de entre 8-12 semanas, por lo que la adicción de RBV al régimen antiviral es residual y se restringe a circunstancias muy específicas⁽¹⁶¹⁾.

Globalmente, un 5,5% de los pacientes del estudio presentaron trombocitopenia de grado 1-2 durante el tratamiento antiviral. El régimen con el que se observó mayor trombocitopenia fue con la combinación SOF con RBV (100,0%), seguido de la combinación SOF/SMV/ RBV (25,0%). El reducido número de pacientes incluidos en estos subgrupos, impide sacar otras conclusiones sobre estos resultados, más que las meramente descriptivas.

Finalmente, ningún paciente presentó neutropenia con el régimen AAD.

En el estudio de Márquez-Peiró JF y cols llevado a cabo en 109 pacientes, cuyo objetivo era identificar las oportunidades de mejora del tratamiento de la hepatitis C y las actuaciones farmacéuticas para la prevención y resolución de PRMs en los pacientes infectados por el VHC, los autores encontraron que la vigilancia intensiva de la toxicidad hematología (anemia, neutropenia y trombocitopenia) era un aspecto clave a contemplar en los programas de atención farmacéutica dirigidos a estos pacientes⁽¹⁶²⁾. Por ello, durante todo el programa de atención farmacéutica desarrollado en nuestro estudio, se efectuó una minuciosa monitorización de la toxicidad hematológica, implementando medidas para su prevención, detección precoz y tratamiento en todos los pacientes, lo que también podría haber contribuido a que, en nuestro estudio, ningún paciente presentara anemia, trombocitopenia o neutropenia de carácter moderado-grave.

6.4.1.2. Gravedad de los efectos adversos

La mayoría (89,6%) de los EAs observados fueron de gravedad leve a moderada según clasificación de la CTCAE⁽¹⁶³⁾, y coincidentes con los informados en los ensayos clínicos^(160,144,105,101,104). En los trabajos en pacientes con AADs de segunda generación en práctica clínica real, como el de Chamorro-de-Vega E y cols y el de Calleja JL y cols, la mayoría de los EAs fueron también leves o moderados. Solo un 14,06% de los pacientes de nuestro estudio presentaron algún EA de grado 3^(138,141). No se detectaron EAs de grado 4, y ningún paciente falleció durante el tratamiento a causa del régimen antiviral.

Como conclusión de este apartado, podríamos decir que el desarrollo de un programa de AF dirigido a pacientes en tratamiento con AADs ha permitido la detección temprana de EAs, y la puesta en marcha de medidas encaminadas a reducir su severidad. Además, nuestro trabajo aporta más datos sobre seguridad en práctica clínica real de estos nuevos medicamentos. Como muestra una revisión Cochrane, la detección y manejo precoz de estos EAs incrementa la adherencia al tratamiento y mejora en general los resultados en salud de los pacientes⁽¹⁶⁴⁾. Nuestro programa de atención farmacéutica podría haber contribuido a lograr estos objetivos.

6.4.2. INTERACCIONES DEL TRATAMIENTO AADs.

En 2011 se aprobaron los dos primeros AADs, los inhibidores de la proteasa BOC y TLV. Las tasas de respuesta virológica sostenida en pacientes con genotipo 1 naïve aumentaron significativamente con respecto a la biterapia hasta cifras del 70- 80% con las combinaciones de estos AAD de primera generación con interferón y ribavirina. Sin embargo, este logro estuvo acompañado de varios desafíos asociados a estos nuevos fármacos, en particular, el manejo adecuado de las posibles interacciones entre éstos y la medicación concomitante que estuviera tomando el paciente. BOC y TLV se mostraban como potentes inhibidores y sustratos de glicoproteína-P y citocromo P450. Estas interacciones estaban habitualmente involucradas en los efectos adversos de los regímenes que contenían BOC y TLV.

Aunque se considera que la mayoría de los AADs de segunda generación tienen un impacto reducido sobre las enzimas del citocromo P450 y/o en la glicoproteína-P en comparación con BOC y TLV⁽¹⁶⁵⁾, el riesgo real de interacciones medicamentosas con estos nuevos antivirales y la medicación concomitante de los pacientes aún no está claro. Todos los AADs aprobados recientemente muestran cierta interacción con transportadores como la glicoproteína-P, BCRP o las enzimas del citocromo P450⁽¹⁶⁵⁾. A esto se suma que, para la mayoría de los pacientes con VHC, es necesario combinar al menos dos AADs diferentes con distintos perfiles de riesgo de interacciones, para lograr una respuesta de tratamiento razonable. Además, el número de pacientes candidatos a terapia antiviral ha aumentado con la aprobación de las terapias de AADs modernas, lo que permite el tratamiento incluso de pacientes que padecen varias comorbilidades o enfermedad hepática avanzada. Estas circunstancias hacen que estos pacientes puedan tomar más medicamentos y, por lo tanto, requieran de un cuidadoso seguimiento y manejo de sus interacciones⁽¹⁶⁶⁾.

Actualmente, hay pocos datos disponibles sobre la relevancia en práctica clínica real de las interacciones medicamentosas en pacientes con VHC con los nuevos regímenes de AADs libres de interferón⁽¹⁶⁷⁾, pero es necesario considerar los dos escenarios adversos, principales consecuencias de la interacción de los AADs, y que son el aumento de los niveles plasmáticos de estos fármacos, lo que puede generar efectos adversos y/o la disminución de los niveles del medicamento en sangre, que puede resultar en una pérdida de eficacia.

Además, es bien sabido que las interacciones medicamentosas tienen una influencia significativa en el riesgo de hospitalización, morbilidad y mortalidad de los pacientes^(168,169). Es por ello que, en el programa de atención farmacéutica llevado a cabo en la población de nuestro estudio, se efectuó una revisión detallada del tratamiento habitual del paciente, previa al inicio del tratamiento con AADs y durante el mismo.

La valoración y el seguimiento de las interacciones farmacológicas en los pacientes incluidos en nuestra cohorte, fue, por tanto, un aspecto clave del manejo del tratamiento antiviral realizado por los farmacéuticos. En este sentido, los farmacéuticos colaboraron en la elección de la combinación de AADs más adecuada para cada paciente, evitando la toxicidad o la suspensión del tratamiento de AADs, resultado de interacciones farmacológicas graves. Las interacciones detectadas se resolvieron siempre por consenso entre el farmacéutico y el médico y/o el paciente mediante la suspensión, sustitución de los fármacos o efectuando cambios en los horarios de administración de los medicamentos.

La revisión exhaustiva y continua de las interacciones entre los AADs y otros medicamentos, plantas medicinales, suplementos y medicamentos homeopáticos que los pacientes estaban tomando, permitió la detección temprana de un número significativo de interacciones. En nuestro estudio, los farmacéuticos detectaron interacciones en el 67,96% de los pacientes. En comparación con los resultados obtenidos por Chamorro-de-Vega E y cols.⁽¹³⁸⁾, detectamos un 2,21% más de interacciones que estos autores.

El tipo de interacciones que se detectaron con más frecuencia fue similar a las obtenidas por Hörner et al.⁽¹⁶⁷⁾. Estos autores evaluaron las interacciones farmacológicas en una población de 261 pacientes tratados con AADs e informaron que los fármacos antihipertensivos (61,2%), los inhibidores de la bomba de protones (24,1%) y los diuréticos (36,1%) eran los medicamentos que más interaccionaban con el tratamiento antiviral.

Como otros autores⁽¹³⁸⁾, nosotros encontramos que la combinación OBV/PTV/RTV + DSV, con el 48,5% de todas las interacciones detectadas, era el régimen antiviral que presentaba mayor número de interacciones. Esto es lógico, si pensamos que este régimen incorpora un potente inhibidor enzimático del citocromo P450, ritonavir, en el esquema terapéutico.

Respecto a los fármacos concomitantes que mayormente estaban involucrados en interacciones con el régimen antiviral, en nuestra cohorte fueron los inhibidores de la bomba de protones (17,6%) y los agentes antihipertensivos (16,4%). Algunas de las interacciones detectadas son ampliamente conocidas y se encuentran documentadas en las fichas técnicas de los AADs. Por ejemplo, la interacción de omeprazol y la combinación de SOF/LDV, que puede ocasionar una reducción significativa de los niveles de ambos antivirales, o la interacción del régimen OBV/PTV/RTV + DSV con simvastatina cuya administración está contraindicada.

Es de destacar el significativo porcentaje de interacciones encontradas entre el régimen antiviral y las plantas medicinales (10,9%) en nuestro estudio y poco documentada en la literatura científica. Estos resultados advierten sobre la necesidad de revisar todas las posibles interacciones entre el resto de medicamentos, suplementos medicinales, plantas medicinales y el tratamiento antiviral para evitar RNMs en los pacientes.

6.4.2.1. Gravedad de las interacciones detectadas.

En nuestro estudio, en el 43,7% de las interacciones detectadas, fue necesario la intervención del farmacéutico para evitar los riesgos derivados de la interacción, destacando 10 casos de interacciones contraindicadas (categoría X, según FDA) y 62 casos de interacciones severas (categoría D) no previamente detectadas por el médico. Todas las interacciones categoría X fueron resueltas tras su identificación por el farmacéutico, pero destaca por su gravedad y complejo manejo la interacción detectada precozmente por los farmacéuticos, entre amiodarona y el régimen SOF/LDV efectuada en un paciente, y que obligó al seguimiento estrecho del paciente durante todo el tratamiento. A pesar de las recomendaciones a los profesionales sanitarios efectuadas por las Agencias reguladoras⁽¹⁷⁰⁾, el manejo de esta interacción en la práctica clínica es complejo, debido fundamentalmente a las particulares características farmacocinéticas de amiodarona y al propio mecanismo que origina la interacción, hasta ahora no bien definido⁽¹⁷¹⁾.

Nuestro estudio es de gran interés, ya que identificó los fármacos que más interaccionaban con los AADs, y previno las interacciones. Por tanto, demuestra el importante papel que puede jugar el farmacéutico en la detección precoz de interacciones y en la información a los pacientes sobre la coadministración del régimen antiviral con otros medicamentos y plantas medicinales.

6.5. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO AAD.

6.5.1. MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA.

Ante la imposibilidad de medir niveles en sangre de los nuevos AADs, la estrategia más adecuada para evaluar la adherencia a estos fármacos consistiría en combinar diferentes métodos indirectos de medida⁽¹¹⁵⁾.

No existe hasta la fecha un método validado de medida de la adherencia en el paciente con hepatitis C en tratamiento con AADs. Por ello, en nuestro estudio, se han utilizado tres métodos de medida de la adherencia diferentes (cumplimentación de cuestionario SMAQ, recuento de medicación sobrante y registro de dispensaciones de farmacia).

La elección del cuestionario SMAQ de entre la amplia variedad de cuestionarios disponibles (Morisky-Green, Haynes-Sackett, escala formativa de cumplimiento de la medicación (MARS), etc.) se debe a las ventajas que presenta, entre las que destacan: sencillez y facilidad de uso, economía, especificidad y alto valor predictivo positivo, a lo que se suma la posibilidad de efectuar con el cuestionario SMAQ una valoración semicuantitativa de la adherencia, ventaja que no disponen otros cuestionarios como el test Morisky-Green⁽¹²⁸⁾. El problema está en que el cuestionario SMAQ, aunque está validado para otras patologías como el VIH⁽¹⁷²⁾ o el uso de inmunosupresores en trasplante renal⁽¹²⁸⁾, no lo está para medir la adherencia en pacientes con VHC en tratamiento con AADs. Además, emplear este método de medida de la adherencia tiene inconvenientes, como son su tendencia a sobrestimar el cumplimiento y su baja sensibilidad, como ocurre con otros cuestionarios similares⁽¹⁷²⁾.

En nuestro trabajo se hace una aproximación de validación del cuestionario SMAQ para la medida de la adherencia en pacientes con VHC en tratamiento con AADs con pautas más sencillas y cortas, aspecto este por ahora poco explorado.

6.5.2. PORCENTAJE DE ADHERENCIA MEDIA.

No existe hasta la fecha, un estándar aceptado de lo que se considera una adherencia óptima en hepatitis C. Aunque con críticas razonable, habitualmente se ha empleado la regla del 80/80/80 y/o un umbral del 80% (se considera adherencia al tratamiento antiviral para el VHC como la toma al menos del 80% de las dosis prescritas, durante por lo menos el 80% del tiempo programado de tratamiento), para clasificar a los pacientes como adherentes o no, basando su justificación en el artículo de McHutchison^(173,174). Quizás este umbral del 80%, que fue más o menos aceptado en la era de la biterapia, no sea el más adecuado para clasificar a los pacientes como adherentes o no al tratamiento frente al VHC, con los nuevos AADs.

Lo que sí parece claro es que, el equipo multidisciplinar que trata al paciente debe evaluar la adherencia durante el tratamiento antiviral con AADs, y adoptar medidas para mejorar este aspecto antes y durante el tratamiento, como recomiendan las actuales guías clínicas⁽⁸⁰⁾.

En nuestra cohorte, la adherencia media a los AADs obtenida mediante los tres métodos de medida diferentes fue superior al 90%. En nuestro estudio, la adherencia media global obtenida con el método del recuento de la medicación sobrante y el registro de dispensaciones fueron 96,4% y 91,1%, respectivamente. El cuestionario SMAQ consideró adherentes al 99,1% de los pacientes. Los resultados del cuestionario SMAQ semicuantitativo determinaron que un 96,4% de los pacientes tenían una adherencia del 95-100%, confirmándose por tanto, lo encontrado en la literatura, que los cuestionarios tienden a sobrestimar la adherencia⁽¹¹⁵⁾.

Estos resultados son comparables a los de otros estudios. Petersen et al. encontraron una alta adherencia global a los AADs medida por tres métodos diferentes (dispositivo Medical Electronic Monitoring Systems (MEMS), recuento de medicación sobrante y reporte de los pacientes). En su estudio, los porcentajes de adherencia para el método del recuento de medicación y del reporte de los pacientes fueron 98,2% y 99,3% respectivamente⁽¹⁷⁵⁾. En el estudio de Chamorro de Vega E y cols los investigadores encontraron también un alto porcentaje de adherencia. En este caso la adherencia fue superior al 95% en el 99,4% de los pacientes de su estudio⁽¹⁷⁶⁾.

6.5.3. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN DE SPEARMAN ENTRE LOS TRES MÉTODOS DE MEDIDA DE LA ADHERENCIA.

En nuestra investigación, a pesar de que los resultados de adherencia resultaron ser superiores al 90% con los tres métodos de medida utilizados, solo encontramos una correlación débil inversa entre los resultados de adherencia medidos mediante el cuestionario SMAQ semicuantitativo y los obtenidos con el recuento de comprimidos y el registro de dispensaciones de farmacia. Por otro lado, la correlación observada en nuestro estudio entre los resultados de adherencia obtenidos mediante el método del registro de dispensaciones de farmacia y el recuento de medicación sobrante es prácticamente nula.

6.5.4. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ADHERENCIA.

En la era de la biterapia, algunos estudios como el de Mathes T et al, pusieron de manifiesto que la adherencia al tratamiento del VHC estaba condicionada por varios factores como el padecer enfermedad hepática severa, la presencia de enfermedades psiquiátricas, el abuso de drogas, haber realizado tratamiento previamente, necesidad de dosis altas de RBV, genotipo 1, baja calidad de vida, restricciones alimentarias, aparición de interacciones y efectos adversos al tratamiento⁽¹¹³⁾.

En la era de los nuevos AADs, la influencia de estos factores no es tan clara. Slevin A et al. efectuaron un estudio retrospectivo para analizar si ciertos factores podían influir en la adherencia al tratamiento con AADs, en una cohorte de 540 pacientes. Estos investigadores encontraron que de entre los factores analizados, solo la raza parecía influir sobre la adherencia al tratamiento; y otros factores como el sexo, la duración del tratamiento, el tipo de régimen antiviral o los efectos adversos, no parecían tener una influencia estadísticamente significativa sobre la adherencia al régimen de AAD⁽¹⁷⁷⁾.

6.5.4.1. Duración del tratamiento y adherencia.

En nuestro estudio, calculamos la adherencia media según duración del régimen antiviral. No se evaluaron otros posibles factores de riesgo dado el pequeño tamaño muestral de nuestro estudio que podría limitar la obtención de conclusiones. La adherencia media fue, en general, menor en los regímenes con mayor duración de tratamiento.

En nuestra cohorte, la adherencia media calculada mediante el método del registro de la medicación sobrante en los tratamientos de duración 8, 12 y 24 semanas fueron 100%, 98,7% y 87,7%, respectivamente. Similares resultados se obtuvieron con el registro de dispensaciones de farmacia. En este caso, la adherencia media obtenida con los tratamientos de duración 8, 12 y 24 semanas fue 100%, 96,2% y 84,6% respectivamente. Por el contrario, estos resultados no parecen replicarse con el cuestionario SMAQ. En este caso, la adherencia media obtenida con los tratamientos de duración 8 y 24 semanas fue del 100%, frente al 98,9% con los tratamientos de duración 12 semanas. No obstante, estos datos, podrían tener únicamente una validez descriptiva, especialmente en el grupo con duración del tratamiento de 8 semanas, puesto que en este régimen terapéutico se incluyen muy pocos pacientes.

6.5.5. ESTRATEGIAS DE MEJORA DE LA ADHERENCIA.

Carrión JA y cols, demostraron que la RVS era más alta en los pacientes que recibieron un programa multidisciplinar de apoyo al tratamiento frente a los que no lo recibieron (77,1% frente a 61,9%), porque la adherencia era mayor (97,4% frente a 78,9%)⁽¹⁷⁸⁾. En otro estudio español, se demostró que el abordaje multidisciplinar de los pacientes con hepatitis C permite obtener unas tasas de RVS y adherencia similares en pacientes con y sin alteraciones psiquiátricas⁽¹⁷⁹⁾. Estas conclusiones se fundamentan en el hecho demostrado de que la adherencia al tratamiento está influenciada, no sólo por los conocimientos que tiene el paciente sobre su patología y su tratamiento, sino también por la importancia otorgada al tratamiento, las inquietudes que el paciente tiene sobre su medicación y la satisfacción con la información recibida⁽¹¹²⁾. Por lo tanto, el desarrollo de un programa de atención farmacéutica que dé respuesta a estas necesidades del paciente, con estrategias predefinidas dirigidas al paciente, a su tratamiento y a mejorar la relación profesional sanitario-paciente podría mejorar la adherencia y con ello las tasas de RVS.

En nuestro estudio, todos los pacientes recibieron asesoramiento y educación a lo largo de su tratamiento para incrementar el conocimiento sobre su enfermedad, su tratamiento y potenciales PRMs, así como información sobre la importancia de la adherencia. Los farmacéuticos diseñaron estrategias específicas en cada paciente para adaptar el tratamiento antiviral a sus necesidades concretas (rutinas, horarios, medicación concomitante) y recomendaciones específicas para la prevención y manejo precoz de los RNMs, con el objetivo de mejorar la adherencia a la medicación. Aunque nuestro estudio carece de un grupo control que permita confirmar resultados, es posible que el programa de atención farmacéutica y educación sanitaria desarrollado haya contribuido a lograr los porcentajes de adherencia superiores al 90% observados en nuestro estudio. En el estudio de Slevin AR et al, se incide en este aspecto. Estos autores concluyen que los resultados de adherencia en pacientes en tratamiento con AADs pueden verse afectados positivamente por el desarrollo de un programa interdisciplinario en el que los farmacéuticos realizan sesiones integrales de educación sobre medicamentos, evaluaciones de adherencia y entrenamiento en la adherencia antes y durante el tratamiento⁽¹⁷⁷⁾.

6.5.6. MEDIDA DE LA ADHERENCIA AL RÉGIMEN ANTIVIRAL Y PREDICCIÓN DE LA OBTENCIÓN DE RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA.

Los estudios con los AADs de primera generación (BOC y TLV) sugieren que un alto nivel de adherencia es esencial para lograr altas tasas de RVS y reducir el desarrollo de resistencias a los fármacos⁽¹⁸⁰⁾. Estos resultados también parecen confirmarse con los AADs de segunda generación⁽¹⁸¹⁾. Por ejemplo, en el ensayo clínico de SOF/LDV, pacientes con >80,0% de adherencia medida por el método del recuento de medicación sobrante obtuvieron tasas sustancialmente más altas de RVS12 (97,1% vs. 82,5%, respectivamente, $p<0,0001$)⁽¹⁸¹⁾. Por consiguiente, la adherencia puede ser un factor predictor de la consecución de respuesta terapéutica al régimen antiviral de segunda generación. Explorar este aspecto puede ser interesante, si tenemos en cuenta que los AADs son medicamentos de coste muy elevado.

Sin embargo, la baja tasa de fracaso al tratamiento observada con los nuevos AADs^(141,182) y en nuestro estudio (4,0%), hace necesario buscar un instrumento de medida de la adherencia muy sensible y específico, que permita predecir la RVS12 a partir de los resultados de adherencia obtenidos. En nuestro trabajo, hemos indagado sobre la capacidad de los tres métodos indirectos de medida de la adherencia al tratamiento utilizados, para predecir la obtención o no de RVS12 con el régimen antiviral.

En este sentido, y en vista de los datos del análisis bivariable efectuado para el cuestionario SMAQ podemos decir que este método, aunque puede ser válido para medir la adherencia en estos pacientes, no es un método específico, aunque sí muy sensible, para predecir la efectividad de estos tratamientos, ya que la mayoría de los pacientes que fueron considerados como no adherentes por el cuestionario, lograron alcanzar la RVS12. En relación con estos resultados, Burton MJ et al, demostraron que otro método indirecto de medida de la adherencia, como la puntuación obtenida en una escala analógica visual (VAS), parece haber mostrado una mejor correlación entre la adherencia medida por este método y los niveles séricos de la carga viral del VHC, que el cuestionario SMAQ⁽¹⁸³⁾.

Para estudiar la capacidad de predicción de la eficacia del tratamiento (obtención de RVS12) de la adherencia empleando el recuento de medicación sobrante y el registro de dispensaciones de farmacia se efectuó un análisis mediante curva ROC.

En nuestro estudio, el método del registro de dispensaciones de farmacia se muestra como el mejor método, de los tres evaluados, para predecir el fracaso al tratamiento. El análisis de la curva ROC de los resultados globales de RVS12 frente a los resultados de adherencia muestra, que los pacientes con una adherencia igual o inferior al 66,6% según este método, tienen una alta probabilidad de no alcanzar la RVS12. La sensibilidad y especificidad para este punto de corte son 81,0% y 80,0% respectivamente. El alto impacto en los resultados de salud de los pacientes y el alto coste asociado de estos tratamientos, resaltan la necesidad de realizar futuros estudios multicéntricos, con una cohorte más amplia, para confirmar este punto de corte (66,6%).

Para los tratamientos de 24 semanas, el punto de corte 66,6% vuelve a mostrarse como el porcentaje predictor de la RVS12 en los tratamientos de más larga duración. En este caso la sensibilidad y especificidad son 79,0% y 100,0%, respectivamente.

Por otro lado, los resultados de las curvas ROC para el método de recuento de medicación sobrante muestran que este método no sería un predictor preciso del éxito del tratamiento. Si bien este método es para Nogués Solán X y cols, un método más sensible que el método de registro de dispensaciones de farmacia, depende en gran medida del comportamiento de los pacientes, lo que podría afectar al resultado final⁽¹⁸⁴⁾. Aunque los estudios clínicos a menudo utilizan el método de medida del recuento de comprimidos para medir la adherencia a la medicación⁽¹⁸⁵⁾, esta práctica puede ser un desafío logístico en el entorno de la práctica clínica real. Los pacientes a menudo no traen los sobrantes de medicación a la farmacia, y con frecuencia no están seguros de la fecha de inicio de la toma de los medicamentos o pueden desechar el medicamento sin ingerirlo, y ser considerados adherentes. Además, los recuentos de comprimidos también pueden afectar negativamente a la relación entre el paciente y el personal sanitario, ya que el paciente puede ver este gesto como una violación de la confianza entre las dos partes⁽¹⁸⁵⁾.

Para confirmar nuestros hallazgos, se necesitarían estudios adicionales. La metodología para estos estudios debe tener en cuenta factores con influencia documentada sobre la adherencia (gravedad de la enfermedad, régimen de tratamiento y factores individuales del paciente), que no se han tenido en cuenta en nuestro estudio, y una cohorte de pacientes más elevada.

6.6. RESULTADOS DEL PROGRAMA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA.

6.6.1. PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS.

Está demostrado que la práctica de la AF añade valor a la actuación del equipo asistencial por cuanto contribuye a garantizar el uso seguro de los medicamentos, ya que supone la estructuración de las actividades de todos los miembros del equipo, para orientarlas hacia la detección, resolución y prevención de los PRMs, potenciales o reales⁽¹⁸⁶⁾.

La implicación del farmacéutico en la monitorización del tratamiento en el contexto del programa de AF desarrollado en nuestro estudio, permitió la detección de un notable número de PRMs. Con el desarrollo de nuestro programa, se detectaron al menos un PRM, que comprometía la eficacia y seguridad de los tratamientos, en el 64,8% de los pacientes (3,75 PRMs de media por paciente).

Experiencias similares en el campo de la farmacia comunitaria, han documentado cifras de PRMs algo inferiores a la nuestras. Así, por ejemplo, en la tesis de Andrés Jacomé J, desarrollada en pacientes con asma bronquial, el programa de AF dirigido a estos pacientes permitió la detección de 1,21 PRMs por paciente⁽¹⁸⁷⁾. En el ámbito hospitalario de la atención a pacientes externos con VHC, en el estudio de Márquez-Peiró JF y cols, los farmacéuticos detectaron 1,84 PRM/paciente⁽¹⁶²⁾. Estos autores incluyeron en su investigación sólo pacientes monoinfectados en tratamiento con PegINF y RBV, tratamiento presumiblemente menos eficaz y seguro que los nuevos AADs. Por tanto, el elevado número de PRMs detectados en nuestro estudio, efectuado en pacientes monoinfectados y coinfectados VHC/VIH, justifica la necesidad de la puesta en marcha de programas de AF específicos para pacientes con VHC en tratamiento con AADs, a pesar de tratarse de fármacos con mejor perfil de eficacia y seguridad que la biterapia.

Cerca del 48% de los PRMs detectados estaban vinculados a algún efecto adverso del régimen antiviral u otros medicamentos que el paciente estaba tomando. Mientras que alrededor del 15% de los PRMs estaban relacionados con interacciones contraindicadas o clínicamente relevantes del régimen antiviral con otros medicamentos, productos de herbolario y/o alimentos.

Especialmente relevante es el dato del porcentaje de PRMs detectados por el farmacéutico relacionados con errores de medicación, 37,29% en nuestro estudio. Los errores de medicación identificados más frecuentemente fueron interacciones (28,75%), errores en la dosis (por sobredosificación o infradosificación) (5,41%), errores por incorrecta forma de dosificación o en la frecuencia de administración del medicamento (4,79%) e inadecuada duración del tratamiento (1,45%). Resultados similares se observaron en el estudio piloto del proyecto conSIGUE, una investigación efectuada en farmacias comunitarias, que perseguía medir el impacto clínico, económico y humanístico de la implantación de un programa de seguimiento farmacoterapéutico en pacientes mayores polimedicados. De los 298 PRMs identificados en este piloto, los más frecuentes fueron la detección de la presencia de interacciones y de errores en la dosis⁽¹⁸⁸⁾.

Por tanto, nuestros resultados muestran la necesidad de insistir en las interacciones, dosis y forma de administración de los medicamentos al inicio y durante el tratamiento como medida para prevenir PRMs en los pacientes en tratamiento con AADs. Otros programas de seguimiento farmacoterapéutico coinciden en que estos aspectos son claves para reducir la incidencia de PRMs en los pacientes⁽¹⁵⁷⁾.

Como conclusión de este apartado, podríamos decir, que el desarrollo de un programa de AF dirigido a pacientes en tratamiento con AADs ha permitido la identificación de los PRMs más frecuentes que pueden presentarse en los pacientes en tratamiento con AADs, lo que puede servir de punto de partida para el diseño de estrategias concretas dirigidas a prevenirlos o resolverlos.

6.6.2. RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA MEDICACIÓN.

Varias referencias en la literatura indican que la puesta en marcha de programas de seguimiento farmacoterapéutico puede ayudar a la detección de RNMs^(189,190). En nuestro estudio, se detectaron 149 RNMs, lo que supone 1,16 RNM/paciente. Nuestro dato es notablemente inferior al obtenido por Bicas K et al en un estudio efectuado en pacientes externos, donde se incluyeron pacientes con diferentes patologías, entre ellos, pacientes con hepatitis C. Estos autores encontraron 3,3 RNMs en los pacientes con hepatitis C en tratamiento con la combinación RBV e interferón⁽¹⁹¹⁾, lo que apoya la mejor tolerabilidad de los regímenes con AADs frente a la biterapia.

En nuestro estudio, se ha elegido la clasificación de los RNMs propuesta por el Tercer Consenso de Granada⁽¹⁹²⁾, ampliamente utilizada en trabajos desarrollados en el entorno hospitalario^(135,137). Siguiendo esta clasificación, el 87,2% de los RNMs identificados en nuestro estudio fueron de seguridad, el 9,4% de necesidad (problemas de salud no tratado) y el 3,4% de efectividad. Según la metodología empleada, algo más de la mitad de los RNMs encontrados (53,0%) se correspondieron con RNMs no dosis dependientes, y el 34,2% de los RNMs se clasificaron como de inseguridad cuantitativa.

Existe una gran variabilidad en el tipo de RNM más predominante en los estudios publicados, que han utilizado la misma clasificación de los RNMs en distintas áreas del ámbito hospitalario. Así, por ejemplo, los estudios de Bicas K et al en pacientes ambulatorios o el de Calvo-Salazar R et al, realizado en el Servicio de Urgencias, muestran que los RNMs predominantes se correspondían con RNMs de efectividad y necesidad^(191,189). Sin embargo, en la tesis de Ribed-Sánchez, los RNMs más frecuentemente detectados fueron los RNMs de seguridad⁽¹⁵⁷⁾. Esta investigadora atribuye estos resultados a la elevada toxicidad de los antineoplásicos orales y a su elevado potencial de interacciones. En nuestro caso, encontramos que la mayoría de los RNMs detectados también se correspondían con RNM de inseguridad no cuantitativa, muy relacionados con el potencial de interacciones de los AADs.

Por consiguiente, como ya se ha comentado en apartados anteriores, parece necesario priorizar el análisis de las posibles interacciones del régimen AAD durante el desarrollo de un programa de atención farmacéutica, como un punto clave para la prevención y resolución de RNMs en los pacientes con hepatitis C que reciban tratamiento con AADs.

6.6.3. INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS.

Un aspecto clave del programa de AF es la realización de IFs. En nuestro estudio se realizaron 324 intervenciones, lo que supuso 2,53 IFs por paciente, dato similar al recogido en la tesis de Ribed-Sánchez A, efectuada en 134 pacientes con cáncer en tratamiento con antineoplásicos orales (2,7 intervenciones por paciente)⁽¹⁵⁷⁾ o en la tesis de Domingo-Ruiz MA, desarrollada en 40 pacientes afectados de artritis reumatoide (2,5 intervenciones por paciente)⁽¹³³⁾.

La mayoría de las IFs se realizaron en pacientes con regímenes de 12 semanas (72,22% de las intervenciones), frente al 26,85% de las intervenciones que se efectuaron en pacientes con tratamientos de 24 semanas de duración. La razón que puede explicar estos resultados estaría en el mayor número de pacientes con regímenes de 12 semanas de duración incluidos en nuestro estudio.

Por otro lado, el régimen antiviral con más IFs fue OBV/ PTV/RTV + DSV con RBV (37,3%). La mayor complejidad de este régimen terapéutico (mayor número de comprimidos diarios, alto riesgo de interacciones por la incorporación de RTV en el régimen antiviral, mayor toxicidad por la adicción de RBV) comparado con otros regímenes como SOF/LDV puede explicar este resultado. Las combinaciones SOF/LDV y OBV/PTV/RTV + DSV, con un 22,5% y 18,2% de las IFs propuestas, fueron otras de las combinaciones de AADs sobre las que más intervinieron los farmacéuticos. Por otro lado, durante el desarrollo del programa de AF, no solo se llevaron a cabo intervenciones para mejorar la seguridad de los AADs, sino también la de otros tratamientos concomitantes de los pacientes, como demuestran las 115 IFs efectuadas para prevenir o reducir los PRMs producidos por estos otros medicamentos.

Globalmente, las IFs enfocadas en el paciente supusieron el 88,3% del total de las IFs efectuadas, dato similar al recogido en la tesis Romero-Jiménez RM (80,6%), que desarrolló su trabajo sobre pacientes externos con VIH⁽¹⁹³⁾.

En concreto, en nuestro estudio, sobresalieron las intervenciones dirigidas a formar al paciente en aspectos como el correcto manejo y administración del medicamento (23,8%), el refuerzo de la adherencia (11,7%) e intervenciones dirigidas a educar sobre medidas no farmacológicas y hábitos de vida adecuados para reducir o prevenir PRMs (52,8%). En los trabajos de Holland R et al, en 293 pacientes con insuficiencia cardíaca (estudio HeartMed) y en 872 pacientes con edad avanzada (estudio HOMER), la IF más frecuente también fue el refuerzo en la educación sanitaria, que incluía no solo la promoción de hábitos de vida saludables, sino también IFs dirigidas a reducir los EAs de los medicamentos, igual que en nuestro estudio^(150,194). Por lo tanto, la educación sanitaria parece ser una IF trascendental independientemente de la población estudiada.

6.6.4. GRADO DE ACEPTACIÓN DE LAS INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS.

En global, el grado de aceptación de las IFs efectuadas fue muy elevado, el 87,9% de estas intervenciones fueron aceptadas por el médico y/o el paciente. Nuestro porcentaje fue ligeramente superior al encontrado por Yamamoto H et al en su programa de seguimiento farmacoterapéutico de pacientes VHC en tratamiento con AADs (84,0%)⁽¹³⁹⁾.

Por el contrario, nuestros valores son similares a los encontrados en otros programas de seguimiento farmacoterapéutico desarrollados en el ámbito de la atención a pacientes externos, como el de Ribed-Sánchez A, con un 89% de aceptación de las IFs⁽¹⁵⁷⁾, o el de Romero-Jiménez RM, donde también se logró un porcentaje de aceptación de las IFs realizadas en pacientes con VIH superior al 80%⁽¹⁹³⁾. En el ámbito de pacientes hospitalizados este porcentaje parece ser ligeramente superior, como se muestra en el trabajo de Gorgas-Torner MQ y cols, donde los autores encontraron un 91% de aceptación en las IFs efectuadas en pacientes ingresados⁽¹⁹⁵⁾.

6.6.5. RESULTADOS DE LAS INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS.

Como novedad, la metodología utilizada en nuestro programa de AF en el seguimiento de los PRMs y RNMs detectados y de las IFs propuestas para solucionarlos, ha permitido un análisis estadístico detallado del impacto en salud atribuible a estas IFs, estudio hasta ahora no explorado en otros programas de AF dirigidos a pacientes con hepatitis C en tratamiento con AADs.

En el análisis multivariable efectuado, se observó que el 80,95% de las IFs efectuadas para solucionar un RNM y que fueron aceptadas, y por tanto ejecutadas por los pacientes o médicos prescriptores, lograron solucionar o mejorar el RNM para el que estaban dirigidas, frente al 18,4% de las IFs aceptadas que no lograron este objetivo. En nuestro análisis, encontramos significación estadística entre la aceptación de la intervención y la resolución del RNM.

Igualmente, los farmacéuticos llevaron a cabo una gran cantidad de intervenciones preventivas para evitar algún RNM o PRM. El 97,3% de estas intervenciones fueron aceptadas e impidieron la aparición de RNMs, aunque estos resultados no alcanzaron la significación estadística.

Además, el impacto de las IFs en la mejora de los resultados de salud en pacientes con VHC, se evaluó a través de un código diseñado específicamente para este propósito. De acuerdo con este código, la mayoría (83,3%) de las IFs realizadas tuvo algún tipo de repercusión en la seguridad de estos tratamientos, mientras que solo el 27,5% y el 6,2%, respectivamente, tuvieron alguna repercusión en la efectividad y la eficiencia de los tratamientos AADs.

Además, el 26,54% de la IFs realizadas se consideraron que incrementaban de forma muy significativa o significativa la calidad asistencial y la eficiencia del régimen antiviral, según el código de significación implantado.

Nuestros datos no pueden compararse con otros estudios, porque hasta la fecha no se han publicado estudios con un diseño similar en hepatitis C. Solo el estudio de Chamorro-de-Vega E muestra los notables resultados de eficiencia obtenidos en una población similar de pacientes con la implantación de un programa de seguimiento farmacoterapéutico. Estos autores determinaron que las modificaciones de tratamiento sugeridas por los farmacéuticos hacia la prescripción de un régimen AAD más eficiente llevaron a un ahorro de 91.975€⁽¹³⁸⁾.

En el ámbito del paciente ingresado, Farré Riba R y cols, emplearon un código de impacto y significación similar al nuestro, para evaluar 22.786 IFs realizadas mediante la monitorización terapéutica ligada a un sistema de dispensación de medicamentos en dosis unitaria. Estos autores encontraron que el 88,5% de la IFs tenían un impacto muy significativo o significativo en la calidad de la atención prestada al paciente⁽¹⁹⁶⁾.

En conclusión, y aunque nuestro trabajo no dispone de un grupo control, el análisis estadístico desarrollado parece indicar que las IFs efectuadas, que fueron finalmente ejecutadas en los pacientes, lograron mejorar significativamente algunas variables de salud, como son la detección de PRMs, la resolución de RNMs, y el manejo de los EAs e interacciones de estos medicamentos, con un impacto muy significativo en la calidad de la atención prestada. Otros estudios, como el de Gorgas-Torner MQ y cols, que desarrollaron un programa de AF integral en pacientes con enfermedades crónicas como la insuficiencia cardiaca y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica avalan nuestros resultados⁽¹⁹⁷⁾.

6.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. La más importante es la falta de grupo control y de aleatorización. Sin embargo, la aleatorización hubiera supuesto haber dejado a una rama de pacientes sin programa de AF, lo que no hubiera sido éticamente aceptable. Por ello, se decidió limitar la potencia investigadora del trabajo en beneficio de mantener los aspectos éticos del estudio.

Podríamos haber optado por un diseño de estudio longitudinal pre-post implantación del programa de AF para incrementar la validez de los resultados, pero la reciente incorporación de los AADs a la práctica clínica española en el año 2015, ha imposibilitado este diseño. Además, los AADs presentan notables diferencias en eficacia y seguridad con respecto a la biterapia y a las terapias con los AADs de primera generación (BCV y TLV), por lo que un estudio pre-post, que hubiera empleado como comparador estos tratamientos frente a los AADs habrían desvirtuado los resultados.

A pesar de estas importantes limitaciones, los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes permitieron seleccionar un grupo de pacientes representativo de la práctica clínica habitual, pero debemos tener en cuenta que, algunos de nuestros resultados pueden no ser generalizables a algunos subgrupos concretos de pacientes VHC como, por ejemplo, los pacientes con trasplante hepático, los coinfectados VIH/VHC o los pacientes con hepatocarcinoma, debido al reducido número de individuos incluidos en estos subgrupos.

Otras limitaciones del estudio son su carácter unicéntrico y su planteamiento retrospectivo, que puede haber limitado la recogida de ciertas variables clínicas relevantes.

Por otro lado, el cálculo de la adherencia mediante los métodos del recuento de medicación sobrante, registro de dispensaciones de farmacia y el cuestionario SMAQ no son métodos completamente fiables. En el caso de los dos primeros métodos, éstos adolecen de estar muy condicionados por el comportamiento del paciente, ya que el hecho de que el paciente recoja la medicación no significa que se la tome correctamente. Por otro lado, según la literatura, la utilización de cuestionarios tiende a sobreestimar la adherencia. Sin embargo, y hasta la fecha, son los métodos aconsejados y de referencia en la práctica clínica habitual.

CONCLUSIONES

7.1. CONCLUSIONES GENERALES.

El programa de AF integral diseñado para pacientes con VHC en tratamiento con AADs, ha sido implantado con éxito en la actividad diaria del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario del Henares. Para su desarrollo, fue necesario la elaboración de una hoja de seguimiento farmacoterapéutico, hojas informativas de los fármacos, información para el manejo y prevención de los efectos adversos y un sistema de codificación y significación del impacto de las IFs efectuadas.

7.2. CONCLUSIONES PARTICULARES.

7.2.1. RESULTADOS DE EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS AADs.

- En nuestro estudio, se confirma la elevada efectividad en práctica clínica real de los regímenes de AADs que se muestra en los ensayos clínicos.

- En general, los porcentajes de respuesta al tratamiento observados en nuestra cohorte fueron superiores al 90,0% en los diferentes genotipos, grados de fibrosis hepática, diferentes combinaciones de AADs y duraciones de tratamiento, y relativamente más elevados que en los presentados por otras cohortes similares de práctica clínica real.

7.2.2. RESULTADOS DE SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS AADs.

- La seguridad fue un aspecto importante evaluado en nuestro programa de AF. En nuestra población, un 90,6% de los pacientes presentaron algún EA con el tratamiento AAD, aunque en su mayoría fueron de carácter leve-moderado, y coincidentes con los documentados en los ensayos clínicos de estos regímenes terapéuticos.

- El desarrollo de un programa de AF dirigido a estos pacientes permitió la detección temprana de EAs y la puesta en marcha de medidas encaminadas a reducir su severidad, lo que podría haber contribuido a que, en nuestra cohorte, ningún paciente presentara EAs graves o suspensión del tratamiento por causa directa al algún AAD.

- La revisión de las interacciones farmacológicas se postula como un punto esencial en el programa de AF desarrollado. Con la puesta en marcha del programa de AF se detectaron interacciones en el 67,96% de los pacientes, y en un 43,7% de éstas, fue necesario efectuar alguna intervención farmacéutica para evitar un riesgo grave, consecuencia de la interacción.

- Los inhibidores de la bomba de protones, los antihipertensivos y los hipolipemiantes resultaron ser los fármacos que más interaccionaban con el régimen antiviral y, por tanto, deberían ser foco de atención en la valoración de las interacciones de los regímenes con AADs.

- El significativo porcentaje de interacciones (10,9%) detectadas entre el régimen AAD y las plantas medicinales en nuestro estudio y poco documentada en la literatura, pone de manifiesto la necesidad de revisar todos los medicamentos, fitoterapia y alimentos, que pudiera estar tomando el paciente, para evitar problemas relacionados con la medicación.

7.2.3. RESULTADOS DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO AAD.

- La adherencia media global al tratamiento AAD obtenida mediante los tres métodos de medida utilizados, cumplimentación del cuestionario SMAQ cualitativo y semicuantitativo, registro de dispensaciones de farmacia y recuento de medicación sobrante, fue muy elevada. Tan solo los regímenes con mayor duración, obtuvieron porcentajes de adherencia inferiores al 90%. Es posible que el programa de AF implantado y la educación sanitaria llevada a cabo en todos los pacientes de nuestro estudio, y enfocada a la promoción de la adherencia al tratamiento, pudiera haber contribuido a lograr los altos porcentajes de adherencia observados.

7.2.4. RESULTADOS DE ADHERENCIA Y PREDICCIÓN DE LA EFICACIA DEL REGIMEN ANTIVIRAL.

- El cuestionario SMAQ cualitativo y semicuantitativo para la medida de la adherencia al tratamiento, aunque puede ser válido para medir la adherencia al régimen antiviral en estos pacientes, no se muestra en nuestro estudio como un método específico, aunque sí muy sensible, para predecir la efectividad de estos tratamientos.

- El método de medida de la adherencia basado en el recuento de la medicación sobrante no parece ser un predictor preciso del éxito del tratamiento. Por el contrario, el método de medida de la adherencia fundamentado en el registro de las dispensaciones de farmacia parece presentarse como el mejor método, de los tres evaluados, para predecir el fracaso al tratamiento.

- Los pacientes con una adherencia igual o inferior al 66,6%, obtenida con el método del registro de dispensaciones de farmacia, podrían tener una elevada probabilidad de no alcanzar la RVS12. La sensibilidad y especificidad para este punto de corte fueron del 81,0% y 80,0%, respectivamente en nuestro estudio.

7.2.5. RESULTADOS DEL PROGRAMA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA IMPLANTADO.

- El programa de AF permitió la detección de un notable número de problemas relacionados con los medicamentos en el 64,8% de los pacientes y la identificación de un significativo número de errores de medicación en más de un tercio de nuestra cohorte, lo que pone en valor el papel del farmacéutico en el equipo multidisciplinar que atiende a estos pacientes.

- La revisión de las interacciones farmacológicas, de las dosis, duraciones de tratamiento y correcta administración de los AADs se posicionan como aspectos claves en el seguimiento farmacoterapéutico de estos pacientes, como medida para evitar errores de medicación.

7.2.6. RESULTADOS DE LAS INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS SOBRE LOS RESULTADOS EN LA SALUD DE LOS PACIENTES.

- Se realizaron 324 intervenciones farmacéuticas dirigidas principalmente al paciente, con elevado grado de aceptación. La mayoría estaban orientadas a formar a los pacientes en aspectos como el correcto manejo y administración de los medicamentos, el refuerzo de la adherencia y a educar a los pacientes en medidas adecuadas para reducir o prevenir problemas relacionados con la medicación.

- El 80,95% de las intervenciones farmacéuticas efectuadas lograron solucionar o mejorar el RNM para el que estaban dirigidas. Se encontró significación estadística entre la aceptación de la intervención farmacéutica y la resolución del RNM.

- El 97,3% de las intervenciones farmacéuticas dirigidas a prevenir la aparición de algún PRM fueron aceptadas e impidieron la aparición de algún PRM en los pacientes.

- Según el código de impacto y significación diseñados, la mayoría de las intervenciones farmacéuticas realizadas tuvieron algún tipo de repercusión en la seguridad de estos tratamientos, y el 26,54% de las intervenciones se consideraron que incrementaban de forma muy significativa o significativa la calidad asistencial y la eficiencia del régimen antiviral.

7.3. CONCLUSIONES FINALES.

El programa de atención farmacéutica integral desarrollado puede haber contribuido a mejorar la calidad de la atención prestada a estos pacientes, especialmente incrementado la seguridad en el uso de los regímenes AADs, y en menor grado la efectividad y eficiencia en el uso de estas nuevas terapias, gracias a las intervenciones realizadas por el farmacéutico.

Además, ha permitido la integración del farmacéutico en el equipo multidisciplinar que trata a estos pacientes.

LOS RESULTADOS DE ESTA INVESTIGACIÓN QUEDAN AVALADOS POR LAS SIGUIENTES PUBLICACIONES Y PONENCIAS:

- Campos Fernández de Sevilla MA, Egüés Lugea A, Herrero Domínguez-Berrueta MC, Delgado Téllez de Cepeda L, Gallego Úbeda M. Antivirales de acción directa frente al virus de la hepatitis C y amiodarona: una cuestión a debate. Rev. OFIL 2016, 26;4:334-335.

- Campos Fdez. de Sevilla, MA; Gallego Úbeda, M; Tovar Pozo M; Monje García B; Delgado Téllez de Cepeda L; Iglesias Peinado I. Comparación de la Capacidad de Tres Métodos de Medida de la Adherencia para Predecir la Efectividad de los Tratamientos con Antivirales de Acción Directa en Hepatitis C. Jornadas 2018 de Actualización en Atención Farmacéutica al Paciente con Patologías Víricas. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Madrid, 10-11 de mayo 2018.

- Campos Fernández de Sevilla MA, Gallego Úbeda M, Heredia Benito M, García-Cabrera E, Monje García B, Tovar Pozo M, Delgado Téllez de Cepeda L, Iglesias-Peinado I. Implementation of a pharmaceutical care program for patients with hepatitis C treated with new direct-action antivirals. Aceptado el 02 de marzo de 2019 en la revista: International Journal of Clinical Pharmacy. (Pendiente de publicación).

COMO LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS PROPONEMOS:

- Potenciar el desarrollo de programas de atención farmacéutica en pacientes con hepatitis C en tratamiento con AADs, e impulsar estudios aleatorizados para confirmar los resultados en salud obtenidos con la implantación de estos programas en este grupo de pacientes.

- Potenciar el seguimiento continuo de la adherencia al régimen AAD por parte del Servicio de Farmacia y del resto del equipo multidisciplinar que atiende al paciente, con el fin de ayudar a la detección temprana de pacientes no adherentes y evitar así, posibles fracasos terapéuticos.

- Profundizar en las posibles causas de adherencia al tratamiento AAD para mejorar la efectividad de estos tratamientos.

- Impulsar estudios para explorar un estándar adecuado de lo que se consideraría una adherencia óptima a los nuevos AADs en hepatitis C, así como investigaciones que profundicen sobre la capacidad predictiva de diferentes métodos de medida de la adherencia en la obtención de la RVS12.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Takamizawa A, Mori C, Fuke I, Manabe S, Murakami S, Fujita J, et al. Structure and organization of the hepatitis C virus genome isolated from human carriers. *J Virol*. 1991 Mar;65(3):1105–13.
2. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989 Apr 21;244(4902):359–62.
3. Popescu C-I, Riva L, Vlaicu O, Farhat R, Rouillé Y, Dubuisson J. Hepatitis C virus life cycle and lipid metabolism. *Biology (Basel)*. 2014 Dec 15;3(4):892–921.
4. Dubuisson J, Cosset F-L. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle: an update. *J Hepatol*. 2014 Nov;61(1 Suppl):S3–13.
5. Tanaka T, Kato N, Cho MJ, Sugiyama K, Shimotohno K. Structure of the 3' terminus of the hepatitis C virus genome. *J Virol*. 1996 May;70(5):3307–12.
6. Sugano M, Hayashi Y, Yoon S, Kinoshita M, Ninomiya T, Ohta K, et al. Quantitation of hepatitis C viral RNA in liver and serum samples using competitive polymerase chain reaction. *J Clin Pathol*. 1995 Sep;48(9):820–5.
7. Deforges S, Evlashev A, Perret M, Sodoyer M, Pouzol S, Scoazec J-Y, et al. Expression of hepatitis C virus proteins in epithelial intestinal cells in vivo. *J Gen Virol*. 2004 Sep;85(Pt 9):2515–23.
8. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlilil S. Treatment of Hepatitis C. *JAMA*. 2014;312(6):631.
9. Catanese MT, Dorner M. Advances in experimental systems to study hepatitis C virus in vitro and in vivo. *Virology*. 2015 May;479–480:221–33.
10. Guo JT, Bichko V V, Seeger C. Effect of alpha interferon on the hepatitis C virus replicon. *J Virol*. 2001 Sep;75(18):8516–23.

11. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Ripault M-P, Moucari R, Cardoso AC, Boyer N, et al. Sustained virological response is associated with clearance of hepatitis C virus RNA and a decrease in hepatitis C virus antibody. *Liver Int.* 2009;29(4):511–7.
12. Kobayashi M, Tanaka E, Sodeyama T, Urushihara A, Matsumoto A, Kiyosawa K. The natural course of chronic hepatitis C: a comparison between patients with genotypes 1 and 2 hepatitis C viruses. *Hepatology.* 1996 Apr;23(4):695–9.
13. Chayama K, Hayes CN. Hepatitis C virus: How genetic variability affects pathobiology of disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jan;26 Suppl 1:83–95.
14. Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis.* 1995 Feb;15(1):41–63.
15. Chan SW, McOmish F, Holmes EC, Dow B, Peutherer JF, Follett E, et al. Analysis of a new hepatitis C virus type and its phylogenetic relationship to existing variants. *J Gen Virol.* 1992 May;73 (Pt 5):1131–41.
16. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* 2005 Oct;42(4):962–73.
17. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology.* 2014;59(1):318–27.
18. Bukh J. The history of hepatitis C virus (HCV): Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control. *J Hepatol.* 2016;65(1):S2–21.
19. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(3):161–76.
20. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* 2015 Jan;61(1):77–87.

21. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cacciapuoti C. Hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution: an epidemiological up-date in Europe. *Infect Agent Cancer*. 2016;11(1):53.
22. Aguilera A, Navarro D, Rodríguez-Frias F, Viciano I, Martínez-Sapiña AM, Rodríguez MJ, et al. Prevalence and distribution of hepatitis C virus genotypes in Spain during the 2000-2015 period (the GEHEP 005 study). *J Viral Hepat*. 2017;24(9):725–32.
23. World Health Organization. Global hepatitis report, 2017. Geneva; 2017.
24. World Health Organization. Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030: advocacy brief. Geneva; 2016.
25. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;61(1):S45–57.
26. Bruggmann P, Berg T, Øvrehus ALH, Moreno C, Brandão Mello CE, Roudot-Thoraval F, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat*. 2014 May;21 Suppl 1:5–33.
27. Ministerio de Sanidad SS e ISG de S y C. Plan estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el sistema Nacional de Salud. [Internet]. 2015. [Acceso el 02 de marzo de 2018]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf.
28. Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. *Boletín Oficial del Estado*, nº 301, (17/12/2003).
29. Orden SSI/445/2015, de 9 de marzo, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, relativos a la lista de enfermedades de declaración obligatorio.
30. Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(3):113–7.

31. Echevarría JM, León P, Pozo F, Avellón A. Follow-up of the prevalence of hepatitis C virus genotypes in Spain during a nine-year period (1996-2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006 Jan;24(1):20–5.
32. Jáuregui FC. Epidemiología de la hepatitis C. *Rev Soc Val Patol Dig*. 2002;21(3):160–5.
33. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med*. 1996 Jun 27;334(26):1685–90.
34. Pozzetto B, Memmi M, Garraud O, Roblin X, Berthelot P. Health care-associated hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 14;20(46):17265–78.
35. Martínez-Rebollar M, Larrousse M, Calvo M, Muñoz A, González A, Loncà M, et al. Estado actual de la hepatitis C aguda. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011 Mar;29(3):210–5.
36. Indolfi G, Nesi A, Resti M. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus. *J Med Virol*. 2013 Apr;85(4):608–14.
37. Remis RS, Liu J, Loutfy MR, Tharao W, Rebbapragada A, Huibner S, et al. Prevalence of Sexually Transmitted Viral and Bacterial Infections in HIV-Positive and HIV-Negative Men Who Have Sex with Men in Toronto. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158090.
38. Pawlowska M, Domagalski K, Pniewska A, Smok B, Halota W, Tretyn A. What's new in hepatitis C virus infections in children? *World J Gastroenterol*. 2015 Oct 14;21(38):10783–9.
39. Page CM, Hughes BL, Rhee EHJ, Kuller JA. Hepatitis C in Pregnancy: Review of Current Knowledge and Updated Recommendations for Management. *Obstet Gynecol Surv*. 2017 Jun;72(6):347–55.
40. Jafari S, Copes R, Baharlou S, Etminan M, Buxton J. Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2010 Nov;14(11):e928-40.

41. Karmochkine M, Carrat F, Dos Santos O, Cacoub P, Raguin G. A case-control study of risk factors for hepatitis C infection in patients with unexplained routes of infection. *J Viral Hepat.* 2006 Nov;13(11):775–82.
42. Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015 Dec;44(4):717–34.
43. World Health Organization. Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection: Updated Version. 2016. 140 p.
44. Domínguez M, Colmenero J, Bataller R. Tratamiento de la fibrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32(9):627–32.
45. Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of liver fibrosis. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:425–56.
46. Cammà C, Di Bona D, Schepis F, Heathcote EJ, Zeuzem S, Pockros PJ, et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology.* 2004 Feb;39(2):333–42.
47. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996 Aug;24(2):289–93.
48. Bartres C, Lens S, Moreira VF, Garrido E. Hepatic elastography (Fibroscan) in hepatology. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2013;105(4):235.
49. Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology.* 2008 May;134(6):1670–81.
50. Asociación Española para el Estudio del Hígado. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C 2017 [Internet]. 2017. [Acesso el 9 de julio de 2017]. Disponible en Available from: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2017/06/consenso.pdf>.
51. Al-Mohri H, Cooper C, Murphy T, Klein MB. Validation of a simple model for predicting liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *HIV Med.* 2005 Nov;6(6):375–8.

52. Wai C-T, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003 Aug;38(2):518–26.
53. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006 Jun;43(6):1317–25.
54. Hoshida Y, Fuchs BC, Bardeesy N, Baumert TF, Chung RT. Pathogenesis and prevention of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2014 Nov;61(1 Suppl):S79-90.
55. Kim DY, Han K-H. Epidemiology and surveillance of hepatocellular carcinoma. *Liver cancer*. 2012 Jun;1(1):2–14.
56. Freeman AJ, Law MG, Kaldor JM, Dore GJ. Predicting progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*. 2003 Jul;10(4):285–93.
57. Conde I, Vinaixa C, Berenguer M. Cirrosis por hepatitis C. Estado actual. *Med Clin (Barc)*. 2017;148(2):78–85.
58. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb;95(8):e2877.
59. Fletcher NF, McKeating JA. Hepatitis C virus and the brain. *J Viral Hepat*. 2012 May;19(5):301–6.
60. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat*. 2014 May;21 Suppl 1:34–59.
61. García-Fulgueiras A, García-Pina R, Morant C, García-Ortuzar V, Génova R, Alvarez E. Hepatitis C and hepatitis B-related mortality in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Aug;21(8):895–901.

62. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2001 Feb 1;32(3):492–7.
63. Peters L, Mocroft A, Lundgren J, Grint D, Kirk O, Rockstroh J. HIV and hepatitis C co-infection in Europe, Israel and Argentina: a EuroSIDA perspective. *BMC Infect Dis*. 2014;14 Suppl 6:S13.
64. Berenguer J, Rivero A, Jarrín I, Núñez MJ, Vivancos MJ, Crespo M, et al. Human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection in Spain: Prevalence and patient characteristics. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(2).
65. Branch AD, Van Natta ML, Vachon M-L, Dieterich DT, Meinert CL, Jabs DA, et al. Mortality in hepatitis C virus-infected patients with a diagnosis of AIDS in the era of combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2012 Jul;55(1):137–44.
66. Deng L-P, Gui X-E, Zhang Y-X, Gao S-C, Yang R-R. Impact of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2009 Feb 28;15(8):996–1003.
67. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martín PM, López-Aldeguer J, Von-Wichmann MA, Quereda C, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology*. 2009 Aug;50(2):407–13.
68. Trepo C. A brief history of hepatitis milestones. *Liver Int*. 2014 Feb;34 Suppl 1:29–37.
69. Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, Lisker-Melman M, Murray L, Waggoner J, et al. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*. 1989 Nov 30;321(22):1506–10.

70. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* (London, England). 2001 Sep 22;358(9286):958–65.
71. Parekh PJ, Shiffman ML. The role of interferon in the new era of hepatitis C treatments. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug;8(6):649–56.
72. Chopra A, Klein PL, Drinnan T, Lee SS. How to optimize HCV therapy in genotype 1 patients: management of side-effects. *Liver Int*. 2013 Feb;33 Suppl 1:30–4.
73. Vizuite J, Hubbard H, Lawitz E. Next-Generation Regimens. The Future of Hepatitis C Virus Therapy. *Clin Liver Dis*. 2015;19(4):707–16.
74. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017;66(1):153–94.
75. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault M-P, Boyer N, Leclerc L, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology*. 2010 Apr;51(4):1122–6.
76. Swain MG, Lai M-Y, Shiffman ML, Cooksley WGE, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology*. 2010 Nov;139(5):1593–601.
77. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour J-F, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012 Dec 26;308(24):2584–93.
78. Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2013 Mar;57(3):964–73.

79. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015 Jul;63(1):199–236.
80. The American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Disease Society of America. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C www.hcvguidelines.org Introduction. From wwwHCVGuidance.org Sept. 2017;21.
81. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol.* 2014 Aug;61(2):373–95.
82. AEEH y SEIMC. Documento del III Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C. 2016;1–71.
83. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology.* 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S237–44.
84. Minami T, Kishikawa T, Sato M, Tateishi R, Yoshida H, Koike K. Meta-analysis: mortality and serious adverse events of peginterferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2013 Feb;48(2):254–68.
85. Mac Nicholas R, Norris S. Review article: optimizing SVR and management of the haematological side effects of peginterferon/ribavirin antiviral therapy for HCV - the role of epoetin, G-CSF and novel agents. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 May;31(9):929–37.
86. Kuntzen T, Kuhn S, Kuntzen D, Seifert B, Müllhaupt B, Geier A. Influence of Ribavirin Serum Levels on Outcome of Antiviral Treatment and Anemia in Hepatitis C Virus Infection. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158512.
87. Vignau J, Karila L, Costisella O, Canva V. [Hepatitis C, interferon a and depression: main physiopathologic hypothesis]. *Encephale.* 31(3):349–57.
88. Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaeys G, Neri S, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: A European expert consensus statement. *J Hepatol.* 2012;57(6):1379–90.

89. Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C, Lorenz R, Martin G, Schindlbeck N, et al. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology*. 2003 Feb;37(2):443–51.
90. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs*. 2005;19(2):105–23.
91. Berk DR, Mallory SB, Keeffe EB, Ahmed A. Dermatologic disorders associated with chronic hepatitis C: effect of interferon therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Feb;5(2):142–51.
92. Brok J, Gluud LL, Gluud C. Ribavirin plus interferon versus interferon for chronic hepatitis C. *Cochrane database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD005445.
93. Cacoub P, Bourlire M, Lübke J, Dupin N, Buggisch P, Dusheiko G, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: Patient management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatol*. 2012;56(2):455–63.
94. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Pegasys (r) [Internet]. 2014. [Acceso el 1 de junio de 2018] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/02221008/FT_02221008.pdf [Internet]. Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
95. Pellicano R, Smedile A, Peyre S, Astegiano M, Saracco G, Bonardi R, et al. Autoimmune manifestations during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C: the hepatologist's view. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2005 Mar;51(1):55–61.
96. Nappi A, Perrella A, Bellopede P, Lanza A, Izzi A, Spatarella M, et al. Safety of new DAAs for chronic HCV infection in a real life experience: role of a surveillance network based on clinician and hospital pharmacist. *Infect Agent Cancer*. 2017;12(1):12.

97. Hayashi N, Seto C, Kato M, Komada Y, Goto S. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. *J Gastroenterol*. 2014 Jan;49(1):138–47.
98. Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology*. 2013 Dec;58(6):1918–29.
99. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet (London, England)*. 2014 Nov 15;384(9956):1756–65.
100. Osinusi A, Meissner EG, Lee Y-J, Bon D, Heytens L, Nelson A, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Aug 28;310(8):804–11.
101. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013 May 16;368(20):1878–87.
102. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley K V, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013 May 16;368(20):1867–77.
103. Pol S, Ghalib RH, Rustgi VK, Martorell C, Everson GT, Tatum HA, et al. Daclatasvir for previously untreated chronic hepatitis C genotype-1 infection: a randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 2a trial. *Lancet Infect Dis*. 2012 Sep;12(9):671–7.
104. Kowdley K V, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014 May 15;370(20):1879–88.

105. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014 Apr 17;370(16):1483–93.
106. Jiménez Galán R, Albacete Ramírez Á, Monje Agudo P, Borrego Izquierdo Y, Morillo Verdugo R. Nuevos fármacos en el abordaje terapéutico de la hepatitis C. *Farm Hosp*. 2014;38(3):231–47.
107. Soriano V, Labarga P, Barreiro P, Fernandez-Montero J V, de Mendoza C, Esposito I, et al. Drug interactions with new hepatitis C oral drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015 Mar;11(3):333–41.
108. Smolders EJ, Berden FA, de Kanter CT, Kievit W, Drenth JP, Burger DM. The majority of hepatitis C patients treated with direct acting antivirals are at risk for relevant drug-drug interactions. *United Eur Gastroenterol J*. 2017 Aug;5(5):648–57.
109. Greenblatt DJ. Mechanisms and Consequences of Drug-Drug Interactions. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2017;6(2):118–24.
110. Dick TB, Lindberg LS, Ramirez DD, Charlton MR. A clinician's guide to drug-drug interactions with direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C viral infection. *Hepatology*. 2016 Feb;63(2):634–43.
111. World Health Organization. Adherence To Long-Term Therapies. Evidence for Action. Geneva; 2003.
112. Rudi Sola N, Estefanell Tejero A. Importancia de la adherencia en el tratamiento de la hepatitis crónica por el virus C. *El Farm Hosp*. 2017;209:26–32.
113. Mathes T, Antoine S-L, Pieper D. Factors influencing adherence in Hepatitis-C infected patients: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2014;14:203.
114. Louie V, Latt NL, Gharibian D, Sahota A, Yanny BT, Mittal R, et al. Real-World Experiences With a Direct-Acting Antiviral Agent for Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Perm J*. 2017;21:16-096.
115. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005 Aug 4;353(5):487–97.

116. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* 1990 Mar;47(3):533–43.
117. Codina C, Delgado O. Recomendaciones para desarrollar un programa de atención farmacéutica al paciente VIH. Disponible en: URL: http://www.sefh.es/sefhdescargas/archivos/Paciente_VIH.pdf [último acceso: 30 de enero de 2019].
118. Verdugo RM, Sáez J, Fuente D, Calleja Á. MAPEX : mirar profundo , mirar lejos. *Farm Hosp.* 2015;39(4):189–91.
119. Calleja-Hernández MÁ, Morillo-Verdugo R. El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria [Internet]. 2016. [Acesso el 10 de junio de 2017]. Disponible en https://www.sefh.es/sefhpdfs/Libro_CMO.pdf.
120. Ministerio de Sanidad. Estrategia para el abordaje de la cronicidad en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012. [Acesso el 12 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organiz>.
121. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Plan Estratégico de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Atención Farmacéutica al Paciente Crónico [Internet]. Madrid. SEFH; 2012. [Acesso el 6 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://www.sefh.es>.
122. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Diseño y adaptación del Modelo de selección y Atención Farmacéutica al paciente VIH y/o VHC de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [citado 3 agosto de 2018]. Disponible en: <http://www.farmacivalmecpv>.
123. Nuño Solinís R. Buenas prácticas en gestión sanitaria : el caso Kaiser Permanente. *Rev Adm Sanit.* 2007;5(2):283–92.
124. Esteban R, Avendaño Solá C, Berenguer M, Butí M, Calleja JL. Documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C. *AEEH.* 2015;Abril 2015:1–41.

125. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) [Internet]. Common toxicity criteria for adverse events v4.03 (CTCAE) 2009. http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
126. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients : the GEEMA Study. *Aids*. 2002;16(4):605–13.
127. Steiner JF, Prochazka A V. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol*. 1997 Jan;50(1):105–16.
128. Ortega Suárez FJ, Sánchez Plumed J, Pérez Valentín MA, Pereira Palomo P, Muñoz Cepeda MA, Lorenzo Aguiar D, et al. Validación del cuestionario simplificado de adherencia a la medicación (SMAQ) en pacientes con trasplante renal en terapia con tacrolimus. *Nefrología*. 2011;31(6):690–6.
129. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986 Jan;24(1):67–74.
130. Cantudo-Cuenca MR, Jiménez-Galán R, Almeida-Gonzalez C V, Morillo-Verdugo R. Concurrent use of comedications reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *J Manag care Spec Pharm*. 2014 Aug;20(8):844–50.
131. Sabater D, Fernandez-LLimos F, Parras M FM. Types of pharmacist intervention in pharmacotherapy follow-up/Tipos de intervenciones farmacéuticas en seguimiento farmacoterapéutico. *Seguim Farmacoter*. 2005;3(2):90–7.
132. Sánchez Casanueva T. Implantacion de un programa de atencion farmaceutica para pacientes con esclerosis múltiple [tesis doctoral]. Granada: Facultad de Farmacia, Universidad de Granada; 2014.

133. Domingo Ruiz MA. Domingo Ruiz MA. Evaluación e Impacto de la Intervención Farmacéutica mediante el Seguimiento Farmacoterapéutico a Pacientes Diagnosticados de Artritis Reumatoide en Tratamiento con Terapia Biológica[tesis doctoral]. Granada: Facultad de Farmacia, Univers.
134. Nkansah N, Mostovetsky O, Yu C, Chheng T, Beney J, Bond CM, et al. Effect of outpatient pharmacists' non-dispensing roles on patient outcomes and prescribing patterns. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1).
135. Ministerio de Sanidad y Consumo. Foro de Atención Farmacéutica. Documento de Consenso de Atención Farmacéutica. Consejo Farmacéutico, Real Academia de Farmacia y otras entidades del sector. 2008.
136. Baldominos G, Castillo I. Recomendaciones para el desarrollo de Atención Farmacéutica a pacientes externos. Comisión de normas y procedimientos de la SEFH, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2002. Disponible en: URL: <https://www.sefh.es/normas/Pa>.
137. MÉTODO DÁDER. Guía de Sabater D, Silva M, Faus MJ. M. Método Dáder, Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada. GIAF-UGR. Tercera edición. 2007. Granada; 2007.
138. Chamorro-de-Vega E, Rodriguez-Gonzalez CG, Gimenez-Manzorro A, de Lorenzo-Pinto A, Iglesias-Peinado I, Herranz A, et al. Improving pharmacotherapy outcomes in patients with hepatitis C virus infection treated with direct-acting antivirals: The GRUviC project. *Int J Clin Pract*. 2017;71(8):1–10.
139. Yamamoto H, Ikesue H, Ikemura M, Miura R, Fujita K, Chung H, et al. Evaluation of pharmaceutical intervention in direct-acting antiviral agents for hepatitis C virus infected patients in an ambulatory setting: a retrospective analysis. *J Pharm Heal Care Sci*. 2018;4(1):17.

140. Fernandez-Llimos F, Faus MJ, Gastelurrutia MA, Baena MI MMF. Evolution of the concept of drug-related problems: outcomes as the focus / Evolución del concepto de problemas relacionados con medicamentos: resultados como el centro del nuevo paradigma. *Seguim Farmacoter*. 2005;3(4):167–88.
141. Calleja JL, Crespo J, Rincón D, Ruiz-Antorán B, Fernandez I, Perelló C, et al. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *J Hepatol*. 2017;66(6):1138–48.
142. Juanbeltz R, Zozaya JM, Castilla J, Sarobe MT, Miguel RS. Efectividad de los antivirales de acción directa de segunda generación en el tratamiento de la hepatitis C crónica Pacientes y Métodos Diseño y población de estudio Variables estudiadas. 2017;40:57–66.
143. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley K V, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014 May 22;370(21):1973–82.
144. Feld JJ, Kowdley K V, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014 Apr 24;370(17):1594–603.
145. Uriarte-Pinto M, Navarro-Aznarez H, De La Llama-Celis N, Arazo-Garcés P, Martínez-Sapiña AM, Abad-Sazatornil MR. Effectiveness and security of chronic hepatitis C treatment in coinfecting patients in real-world. *Int J Clin Pharm*. 2018 Jun;40(3):608–16.
146. Neukam K, Morano-Amado LE, Rivero-Juárez A, Mancebo M, Granados R, Téllez F, et al. HIV-coinfecting patients respond worse to direct-acting antiviral-based therapy against chronic hepatitis C in real life than HCV-monoinfecting individuals: a prospective cohort study. *HIV Clin Trials*. 2017;18(3):126–34.
147. Morillas RM, Masnou H, Ardévol M, López D. Role of ribavirin in interferon-free therapy for the treatment of hepatitis C virus. *Gastroenterol Hepatol*. 2017 Dec;40(10):699–708.

148. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA. Real-world effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir in 4,365 treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C-infected patients. *Hepatology*. 2016;64(2):405–14.
149. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Simeprevir (Olysio®). 2014. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-simeprevir-olysio.pdf>.
150. Holland R, Brooksby I, Lenaghan E, Ashton K, Hay L, Smith R, et al. Effectiveness of visits from community pharmacists for patients with heart failure: HeartMed randomised controlled trial. *Br Med J*. 2007;334(7603):1098–101.
151. Lesmana LA, Gani RA, Hasan I, Waspodo A, Boedi P, Luwisa MS, et al. Influence of the sorafenib patients assistance program on treatment compliance and overall survival of unresectable hepatocellular carcinoma patients. *Acta Med Indones*. 2012;44(3):228–32.
152. Goodin S, Griffith N, Chen B, Chuk K, Daouphars M, Doreau C, et al. Safe handling of oral chemotherapeutic agents in clinical practice: recommendations from an international pharmacy panel. *J Oncol Pract*. 2011 Jan;7(1):7–12.
153. Puigvehí M, De Cuenca B, Viu A, Diago M, Turnes J, Gea F, et al. Eight weeks of Paritaprevir/r/Ombitasvir + Dasabuvir in HCV genotype 1b with mild-moderate fibrosis: Results from a real-world cohort. *Liver Int*. 2018;(August 2018):90–7.
154. Ferreira VL, Assis Jarek NA, Tonin FS, Borba HHL, Wiens A, Pontarolo R. Safety of interferon-free therapies for chronic hepatitis C: a network meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(5):478–85.
155. Thiagarajan P, Ryder SD. The hepatitis C revolution part 1: antiviral treatment options. *Curr Opin Infect Dis*. 2015 Dec;28(6):563–71.
156. Barraón Pérez L, Soler Company E, Lorente Fernández L, Pérez Pons J. Efectividad y seguridad de los antivirales de acción directa frente al virus de la hepatitis C. *Rev OFIL*. 2016;26(4):243–50.

157. Ribed Sánchez A. Programa de seguimiento farmacoterapéutico en pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales [tesis doctoral]. Madrid: Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid; 2015.
158. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014 Apr 24;370(17):1604–14.
159. Smith JP. Treatment options for patients with hepatitis C: role of pharmacists in optimizing treatment response and managing adverse events. *Pharmacotherapy*. 2008 Sep;28(9):1151–61.
160. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Viekirax® (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) y Exviera® (dasabuvir). 2015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-viekirax-exviera.pdf>.
161. AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 2018 Oct 30;67(10):1477–92.
162. Márquez-Peiró JF, Pérez-Peiró C, Carmena-Carmena J, Jiménez-Torres NV. Identificación de oportunidades de mejora del tratamiento de la hepatitis C. *Farm Hosp*. 2006;30(3):154–60.
163. National Institute of Cancer. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). NIH Publ [Internet]. 2010;2009:0–71. Available from: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
164. Ryan R, Santesso N, Hill S, Lowe D, Kaufman C, Grimshaw J, et al. Consumer-oriented interventions for evidence-based prescribing and medicines use : an overview of systematic reviews (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):2–4.

165. Kiser JJ, Burton JR, Everson GT. Drug-drug interactions during antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Oct;10(10):596–606.
166. Marengoni A, Onder G. Guidelines, polypharmacy, and drug-drug interactions in patients with multimorbidity. *BMJ*. 2015 Mar 11;350:h1059.
167. Höner Zu Siederdisen C, Maasoumy B, Marra F, Deterding K, Port K, Manns MP, et al. Drug-Drug Interactions with Novel All Oral Interferon-Free Antiviral Agents in a Large Real-World Cohort. *Clin Infect Dis*. 2016;62(5):561–7.
168. Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 May;23(5):489–97.
169. Zheng WY, Richardson LC, Li L, Day RO, Westbrook JI, Baysari MT. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 Jan;74(1):15–27.
170. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of serious slowing of the heart rate when antiarrhythmic drug amiodarone is used with hepatitis C treatments containing sofosbuvir (Harvoni) or Sovaldi in combination with another Direct Acting Antiviral drug. 2015.
171. Back DJ, Burger DM. Interaction between amiodarone and sofosbuvir-based treatment for hepatitis C virus infection: potential mechanisms and lessons to be learned. *Gastroenterology*. 2015 Nov;149(6):1315–7.
172. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS*. 2002 Mar 8;16(4):605–13.
173. Ibarra Barrueta O. [McHutchison's legacy and adherence in hepatitis C]. *Farm Hosp*. 2013;37(5):424–5.

174. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002 Oct;123(4):1061–9.
175. Petersen T, Townsend K, Gordon LA, Sidharthan S, Silk R, Nelson A, et al. High adherence to all-oral directly acting antiviral HCV therapy among an inner-city patient population in a phase 2a study. *Hepatol Int*. 2016;10(2):310–9.
176. Chamorro-de-Vega E, Gimenez-Manzorro A, Rodriguez-Gonzalez CG, Escudero-Vilaplana V, Collado Borrell R, Ibañez-Garcia S, et al. Effectiveness and Safety of Ombitasvir-Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Ribavirin for HCV Genotype 1 Infection for 12 Weeks Under Routine Clinical Practice. *Ann Pharmacother*. 2016;50(11):901–8.
177. Slevin AR, Hart MJ, Van Horn C, Rahman S, Samji NS, Szabo A, et al. Hepatitis C virus direct-acting antiviral nonadherence: Relationship to sustained virologic response and identification of at-risk patients. *J Am Pharm Assoc*. 2018;59(1):51–6.
178. Carrión JA, Gonzalez-Colominas E, García-Retortillo M, Cañete N, Cirera I, Coll S, et al. A multidisciplinary support programme increases the efficiency of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C. *J Hepatol*. 2013 Nov;59(5):926–33.
179. Cabré Serres M, Rudi Sola N, Pontes García C, Vergara Gómez M, Parra Uribe I, Gorgas Torner MQ. Abordaje multidisciplinar como modelo de detección y seguimiento de la morbilidad psiquiátrica en pacientes en tratamiento con interferón y ribavirina. *Farm Hosp*. 2014;38(3):162–8.
180. Vo KP, Vutien P, Akiyama MJ, Vu VD, Ha NB, Piotrowski JJ, et al. Poor Sustained Virological Response in a Multicenter Real-Life Cohort of Chronic Hepatitis C Patients Treated with Pegylated Interferon and Ribavirin plus Telaprevir or Boceprevir. *Dig Dis Sci*. 2015 Apr;60(4):1045–51.

181. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Nader F, Younossi Y, Hunt S. Adherence to treatment of chronic hepatitis C: from interferon containing regimens to interferon and ribavirin free regimens. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(28):e4151.
182. Ji F, Wei B, Yeo YH, Ogawa E, Zou B, Stave CD, et al. Systematic review with meta-analysis: effectiveness and tolerability of interferon-free direct-acting antiviral regimens for chronic hepatitis C genotype 1 in routine clinical practice in Asia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jan 12;47(5):550–62.
183. Burton MJ, Voluse AC, Patel AB, Konkole-Parker D. Measuring Adherence to Hepatitis C Direct-Acting Antiviral Medications: Using the VAS in an HCV Treatment Clinic. *South Med J*. 2018;111(1):45–50.
184. Nogués Solán X, Sorli Redó ML, Villar García J. Tools to measure treatment adherence. *An Med Interna*. 2007;24(3):138–41.
185. Berg KM, Arnsten JH. Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(SUPPL. 1):1–16.
186. Calvo M V, Alós M, Giráldez J, Inar Calvo M V, Alós M, Giráldez J, et al. Bases de la atención farmacéutica en Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp*. 2006;30:120–3.
187. Andrés Jácome J. Impacto de un programa de atención farmacéutica comunitaria en pacientes con asma bronquial [tesis doctoral]. Madrid: Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid; 2002.
188. Ergon, editor. Benrimoj SI, Gastelurrutia MA, Farragher T, Feletto E, García Delgado P, Sáez- Benito L, et al. Resultados de la primera fase del programa conSIGUE. “Estudio piloto: Medida del impacto clínico, económico y humanístico del seguimiento farmacoterapéutico en. 2010.
189. Calvo-Salazar RA, David M, Zapata-Mesa MI, Rodríguez-Naranjo CM, Valencia-Acosta NY. Problemas relacionados con medicamentos que causan ingresos por urgencias en un hospital de alta complejidad. *Farm Hosp*. 2018;42(6):228–33.

190. García V, Marquina I, Olabarri A, Miranda G, Rubiera G, Baena MI. Negative results associated with medication in the emergency department of a hospital. *Farm Hosp.* 2008;32(3):157–62.
191. Bicas Rocha K, Campos Vieira N, Calleja MÁ, Faus MJ. Detección de problemas relacionados con los medicamentos en pacientes ambulatorios y desarrollo de instrumentos para el seguimiento farmacoterapéutico. *Seguim Farm.* 2003;1(2):49–57.
192. Comité de Consenso: Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Grupo de Investigación en Farmacología, Fundación Pharmaceutical Care España Sef. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm.* 2007;48(1):5–17.
193. Romero Jiménez R. Seguimiento farmacoterapéutico de pacientes VIH : Efecto sobre la adherencia y la respuesta virológica [tesis doctoral]. Granada: Facultad de Farmacia, Universidad de Granada; 2010.
194. Holland R, Lenaghan E, Harvey I, Smith R, Shepstone L, Lipp A, et al. Does home based medication review keep older people out of hospital? The HOMER randomised controlled trial. *Br Med J.* 2005;330(7486):293–5.
195. Gorgas Torner MQ, Odena Estradé E, Pastor Solernou F. Pharmaceutical care for drug-related problems in inpatients. *Farm Hosp.* 2003;27:280–9.
196. Farré Riba, R; Clopés Estela A; Sala Esteban ML; Castro Cels I; Gámez Lechuga M; López Sánchez, S; Tomás Sanz, R; Alba Aranda, G; Castillo Álvarez, F; García Peláez, M; Montejo Arcusa, O; Serra Soler, G; Sanz Mazó M. Intervenciones farmacéuticas (parte I): metodología y evaluación. *Farm Hosp.* 2000;24(3):136–44.
197. Gorgas Torner MQ, Pàez Vives F, Camós Ramió J, de Puig Cabrera E, Jolonch Santasusagna P, Homs Peipoch E, et al. [Integrated pharmaceutical care programme in patients with chronic diseases]. *Farm Hosp.* 2012;36(4):229–39.

ANEXOS

Anexo 1. Hoja de seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con hepatitis C.

Anexo 2. Modelo de hojas informativas para pacientes de AADs.

Anexo 3. Cuestionario SMAQ de medida de la adherencia al tratamiento con AADs.

Anexo 4. Hoja de registro y clasificación de intervenciones farmacéuticas.

Anexo 5. Hojas informativas con Medidas No Farmacológicas de prevención de efectos adversos.

Anexo 6. Resolución CEIm Hospital Universitario de La Princesa.

Anexo 7. Resolución de Procedimiento de Clasificación de Estudio Clínico o Epidemiológico de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Anexo 1. Hoja de seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con hepatitis C.**HOJA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO PACIENTES CON HEPATITIS C**

FECHA:	
--------	--

DATOS DEL PACIENTE			
CÓDIGO INTERNO PACIENTE:			
EDAD:	SEXO: <input type="checkbox"/> HOMBRE <input type="checkbox"/> MUJER	PESO:	TALLA:
SERVICIO:	MÉDICO:		
FARMACÉUTICO:	MAP:	TFNO:	

HISTORIA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA
DIAGNÓSTICO: VHC Genotipo 1a: <input type="checkbox"/> 1b: <input type="checkbox"/> 2: <input type="checkbox"/> 3: <input type="checkbox"/> 4: <input type="checkbox"/> Determinación Mutación Q80K : SI <input type="checkbox"/> ; ILB28: CC: <input type="checkbox"/> CT: <input type="checkbox"/> TT: <input type="checkbox"/> RESPUESTA A TRATAMIENTO PREVIO BT: Naive: <input type="checkbox"/> R. Parcial: <input type="checkbox"/> R. Nula: <input type="checkbox"/> 1b: <input type="checkbox"/> RESPUESTA A TRATAMIENTO PREVIO TT (TELA <input type="checkbox"/> /BOCE <input type="checkbox"/> Naive: <input type="checkbox"/> R. Parcial: <input type="checkbox"/> R. Nula: <input type="checkbox"/> 1b: <input type="checkbox"/> Grado de Fibrosis: F0-F1 : <input type="checkbox"/> F2: <input type="checkbox"/> F3: <input type="checkbox"/> F4: <input type="checkbox"/> CIRROSIS COMPENSADA : <input type="checkbox"/> CIRROSIS DESCOMPENSADA : <input type="checkbox"/>
COMORBILIDADES (No se conocen <input type="checkbox"/>) Insuf. Renal <input type="checkbox"/> Insuf. Hepática <input type="checkbox"/> Insuf. Cardíaca <input type="checkbox"/> DIABETES <input type="checkbox"/> ASMA/EPOC <input type="checkbox"/> HTA <input type="checkbox"/> COINFECCIÓN VIH <input type="checkbox"/> OTRAS:
TRATAMIENTO HABITUAL
SUPLEMENTOS DIETÉTICOS, PLANTAS MEDICINALES, HOMEOPATIA:
ALERGIAS
OTROS DATOS RELEVANTES

TRATAMIENTO VHC				
MEDICAMENTO	DOSIS - PAUTA	FECHA INICIO	DURACIÓN PREVISTA TTO	FECHA FIN

MOTIVO SUSPENSIÓN PREMATURA TRATAMIENTO:

TRATAMIENTO VIH	
MEDICAMENTO	DOSIS - PAUTA

MODIFICACIONES EN TRATAMIENTO ARV DURANTE EL TRATAMIENTO CON AAD Y OTROS TTO. PARA HEPATITIS C

Motivo:

TRATAMIENTO VIH	
MEDICAMENTO	DOSIS - PAUTA

RESULTADOS FINALES DEL TRATAMIENTO

Fecha	Carga Viral	Log Carga Viral
Semana 0		
RV final de tratamiento		
RVS semana 12		
RESPUESTA FINAL	<input type="checkbox"/> No respuesta <input type="checkbox"/> Respuesta parcial <input type="checkbox"/> RVS (sem.12)	

SEGUIMIENTO FARMACOTERAPEUTICO

1. VISITAS DE INICIO

Visita inicio	Fecha: ____/____/____
Entrevista Paciente	
Listado de problemas clínicos (reales o potenciales)	Plan de seguimiento (actuaciones realizadas)
Listado de problemas farmacoterapeúticos (reales o potenciales)	Plan de seguimiento (actuaciones realizadas)

2. VISITAS SUCESIVAS

Visita semana ____	FECHA: ____/____/____
Entrevista Paciente	
Listado de problemas clínicos (reales o potenciales)	Plan de seguimiento (actuaciones realizadas)
Listado de problemas farmacoterapéuticos (reales o potenciales)	Plan de seguimiento (actuaciones realizadas)

DATOS ANALITICOS DEL PACIENTE

DATO ANALITICO	BASAL	SEMANA 4	SEMANA 8	SEMANA 12	SEMANA 16	SEMANA 20	SEMANA 24	SEMANA 12 POST-TTO
MICROBIOLOGIA								
ADN-VHC (copias/mL)								
ARN-VIH (copias/mL)								
HEMOGRAMA								
Hb (g/dL)								
Leuco (cel/mm ³)								
Neutro (cel/mm ³)								
Linfo (cel/mm ³)								
CD4+ (cel/mm ³)								
Plaq (10 ³ /mcl)								
Coagulación (INR)								
Alfa-fetoproteína								

	BASAL	SEMANA 4	SEMANA 8	SEMANA 12	SEMANA 16	SEMANA 20	SEMANA 24	SEMANA 12 POST-TTO
BIOQUIMICA								
ALT (UI/L)								
AST (UI/L)								
GGT (UI/L)								
LDH (UI/L)								
PAL (UI/L)								
Glucosa (mg/dL)								
Urea (mg/dL)								
Creatinina (mg/dL)								
Proteína total (g/dL)								
Albumina (g/dL)								
Bilirrubina Total (mg/dL)								
Colesterol total (mg/dL)								
Triglicéridos total (mg/dL)								
Sodio (mEq/L)								
Potasio (mEq/L)								
Magnesio (ng/dL)								
Cloro (mEq/L)								
Hierro (mcg/dL)								

Anexo 2. Modelos de hoja informativa para pacientes de tratamientos AADs.

Ombitasvir 25mg/Paritaprevir 150mg /Ritonavir 100mg
Dasabuvir 250mg

VIEKIRAX® + EXVIERA® comprimidos

**QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Viekirax® y Exviera® son medicamentos antivirales que están indicados, en combinación, en el tratamiento de la infección por el VHC.

CÓMO DEBE TOMARLO Y CONSERVARLO

Viekirax® se debe tomar por vía oral **2 comprimido una vez al día**.
Exviera® se debe tomar por vía oral **1 comprimido dos veces al día**.

- Tome los comprimidos enteros **CON alimentos**.
- Los comprimidos no se deben triturar.
- No se deben de tomar con zumo de pomelo o naranjas amargas. Deben tomarse aproximadamente a la misma hora del día. Si se ha olvidado de tomar una dosis tómela lo antes posible. Si han pasado más de 6 horas espere a la siguiente toma y no doble nunca la dosis.

Mantenga los comprimidos en su envase original a temperatura ambiente, protegidos de la luz y de la humedad.

PRECAUCIONES Y EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDEN APARECER

- Para evitar la transmisión a través de la sangre o contacto sexual, debe seguir tomando las precauciones apropiadas.
- Es importante que acuda a todos los controles analíticos que le indique su médico.
- Evite el consumo de alcohol.

Reacciones adversas más frecuentes

Entre los efectos adversos por orden de frecuencia se encuentran:
Prurito, fatiga, dolor de cabeza, insomnio, anemia, náuseas

Consulte a su médico o farmacéutico si aparecen estos u otros efectos adversos.

INTERACCIONES

Viekirax en combinación con Exviera interaccionan con distintos fármacos por muchas vías enzimáticas y de transportadores. Comuníquese a su médico o farmacéutico todo medicamento que esté tomando, con o sin receta, suplemento dietético o producto natural.

Informe si está en tratamiento con anticoagulantes o anticonceptivos orales, antiepilépticos, antifúngicos, losartan, amlodipino o diltiazem (y otros antihipertensivos), gemfibrozilo o estatinas, alfuzosina, amiodarona, claritromicina, etinilestradiol, eritromicina, enzalutamida, derivados ergóticos, sildenafil o midazolam, omeprazol. Tiene que evitar el tratamiento con estos fármacos durante el embarazo y lactancia.

Y RECUERDE...

- No utilice el medicamento una vez superada la fecha de caducidad.
- Para recoger su medicación es necesario presentar la Tarjeta Sanitaria, el DNI o pasaporte y la receta en vigor.
- Acuda **el día y a la hora de su cita programada** para recoger medicación.

CONSULTE A SU FARMACÉUTICO.



Contacto: farmacia.hhen@salud.madrid.org

Cita: 91 1912840 // Farmacéuticos clínicos: 91 1912842

Fecha de actualización: 20/03/2018



SOFOSBUVIR/LEDIPASVIR HARVONI® comprimidos



QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA

HARVONI® es un medicamento antiviral que está indicado en el tratamiento de la infección por el VHC.

CÓMO DEBE TOMARLO Y CONSERVARLO

Sofosbuvir/Ledipasvir se debe tomar por vía oral **1 comprimido una vez al día**.

• Tome los comprimidos enteros **CON o SIN alimentos**.

• Los comprimidos no se deben triturar.

• No se deben de tomar con zumo de pomelo o naranjas amargas. Deben tomarse aproximadamente a la misma hora del día. Si *se ha olvidado* de tomar una dosis tómela lo antes posible. Si *han pasado más de 12-18 horas* espere a la siguiente toma y no doble nunca la dosis. Si *vomita* en menos de 5 horas después del tomar Harvoni, tome otro comprimido.

Mantenga los comprimidos en su envase original a temperatura ambiente, protegidos de la luz y de la humedad.

PRECAUCIONES Y EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDEN APARECER

• Para evitar la transmisión a través de la sangre o contacto sexual, debe seguir tomando las precauciones apropiadas.

• Es importante que acuda a todos los controles analíticos que le indique su médico.

• Evite el consumo de alcohol.

Reacciones adversas más frecuentes

Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran:

fatiga, cansancio, dolor de cabeza, erupción cutánea, hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta.

Consulte a su médico o farmacéutico si aparecen estos u otros efectos adversos.

INTERACCIONES

• Harvoni interacciona con distintos fármacos. Comunique a su médico o farmacéutico todo medicamento que esté tomando, con o sin receta, suplemento dietético o producto natural, también si tiene intolerancia a la lactosa o a otros azúcares.

• No se recomienda la *coadministración de omeprazol, ranitidina y antiácidos con Harvoni*. Si necesita tomar omeprazol tómelo a la vez que Harvoni. Se recomienda separar la toma de antiácidos al menos 4 horas de la toma de Harvoni si son necesarios.

• En pacientes tratados con *estatinas Harvoni puede producir el aumento de las concentraciones y toxicidad de la estatina*.

• Informe si está en tratamiento con, *oxcarbazepina, rifapentina, digoxina, amiodarona, dabigatran o tenofovir*.

• Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Se debe evitar el embarazo si se toma *Harvoni junto con ribavirina*. Hay que *evitar* el tratamiento con *Havroni durante ola lactancia*.

• No conduzca ni maneje máquinas, si ha tomado el medicamento.

Y RECUERDE...

• No utilice el medicamento una vez superada la fecha de caducidad.

• Para recoger su medicación es necesario presentar la Tarjeta Sanitaria, el DNI o pasaporte y la receta en vigor

• Acuda **el día y a la hora de su cita programada** para recoger medicación.

CONSULTE A SU FARMACÉUTICO.



Contacto: farmacia.hhen@salud.madrid.org

Cita: **91 1912840 // Farmacéuticos clínicos: 91 1912842**

Fecha de actualización: 06/04/2018

Anexo 3. Cuestionario SMAQ de medida de la adherencia al tratamiento con AAD.

Cuestionario de adherencia al tratamiento antiviral frente a virus de la hepatitis C
(Cuestionario SMAQ).

La adherencia al tratamiento se refiere a cuánto usted cumple con el régimen terapéutico prescrito. También se conoce como observancia o cumplimiento terapéutico. Incluye su buena disposición para empezar el tratamiento y su capacidad para tomar los medicamentos tal como se los recetaron. Los estudios demuestran que tomar los medicamentos antivirales para la hepatitis C correctamente (adherencia) aumenta su probabilidad de éxito.

Con esta encuesta pretendemos medir cual ha sido su adherencia al tratamiento antiviral prescrito durante el tiempo que lo ha estado tomando. Esta información puede ayudarnos a entender mejor los resultados obtenidos en su salud, y nos van a permitir poner en marcha medidas para ayudarle a usted y otros pacientes como usted, a mejorar los resultados en salud y la efectividad y la seguridad de los tratamientos para la hepatitis C.

Por ello le agradecemos que conteste de la forma más objetiva y sincera posible a las siguientes preguntas:

1. Tomar la medicación para el tratamiento de la hepatitis C, puede ser difícil. Alguna vez ¿olvidó tomar la medicación? SI ☐ NO ☐
2. ¿Tomo siempre los fármacos a la hora indicada? SI ☐ NO ☐
3. Alguna vez ¿dejó de tomar los fármacos si se sintió mal durante el tratamiento? SI ☐ NO ☐
4. Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana
SI ☐ NO ☐
5. En la última semana ¿Cuántas veces no tomó alguna dosis?
a) Ninguna
b) 1-2 veces
c) 3-5 veces
d) 6-10 veces
e) Más de 10 veces.
6. Desde la última visita ¿cuantos días completos no tomó la medicación?


Indicar número de días: _____

Muchas gracias por su colaboración

Código interno identificativo del paciente: ____

Anexo 5. Modelo de hoja informativa con Medidas No Farmacológicas de prevención y resolución de efectos adversos.

NÁUSEAS Y VÓMITOS

SERVICIO DE FARMACIA  **Hospital Universitario del Henares**

¿Por qué se producen?

Algunos medicamentos generan estímulos químicos y somáticos, que en algunos pacientes desencadenan náuseas y vómitos. La posibilidad de que aparezcan y su intensidad dependen del tratamiento empleado, de la dosis administrada y de la susceptibilidad de cada persona.

Generalmente las náuseas y los vómitos pueden empezar pocas horas después del tratamiento y duran poco tiempo. Con algunos medicamentos pueden aparecer de forma más tardía, a los 2 o 3 días del tratamiento.

¿Cómo puedo prevenirlos o aliviarlos?

- Reparta la comida en **pequeñas cantidades**, 5-6 veces al día.
- Procure sentarse a comer en un ambiente relajado, con ropa que no le apriete.
- Es aconsejable tomar las **comidas a temperatura ambiente** o frescas, ya que las calientes pueden favorecer la aparición de náuseas.
- Coma despacio, masticando bien los alimentos.
- Evite: Tomar líquidos en las comidas. Olores desagradables y fuertes (es preferible que en los días inmediatos al tratamiento, otra persona se encargue de preparar las comidas). Comidas ricas en grasas (frituras, salsas, quesos grasos, leche entera...) ya que dificultan la digestión.
- Descanse después de cada comida, **preferiblemente sentado**, al menos durante una hora.
- Si las náuseas son un problema por las mañanas, trate de comer alimentos secos como cereales, pan tostado, galletas o frutos secos antes de levantarse (no haga esto si nota la boca o la garganta irritada o seca).
- Mantenga una correcta higiene bucal, para evitar las molestias por sabor y la candidiasis bucal.

En caso de duda CONSULTE A SU FARMACÉUTICO.

Contacto: farmacia.hhen@salud.madrid.org

Cita: 91 1912840 // Farmacéuticos clínicos: 91 1912842

INSOMNIO

¿Qué es?

El insomnio es la dificultad para iniciar o mantener el sueño que se produce a pesar de tener las condiciones adecuadas para dormir. Las necesidades de sueño son diferentes para cada persona, por lo que el tratamiento sólo es necesario cuando el dormir poco interfiere con el rendimiento diario normal. Antes de iniciar tratamiento farmacológico, se recomienda tener en cuenta enfermedades o fármacos que puedan ser causantes del insomnio e insistir en medidas de higiene de sueño.

¿Cómo puedo prevenirlo o aliviarlo?

- Establezca horas fijas de acostarse y levantarse.
- Acuda al baño antes de acostarse.
- Busque las mejores condiciones posibles: poco ruido e interrupciones, luces suaves, temperatura agradable.
- Limite el consumo de líquido antes de acostarse.
- Procure pasar tiempo al aire libre y a la luz del sol.
- Esté fuera de la cama lo máximo posible.
- Evite las siestas durante el día.
- Promueva actividades sociales y realice actividad física durante el día, aunque **no en las horas previas a acostarse**.
- Evite sustancias estimulantes como alcohol, nicotina, cafeína, etc.
- Existen medicamentos que pueden interferir en la conciliación del sueño. Consulte a su farmacéutico acerca de recomendaciones en la administración de su medicación para mitigar los efectos sobre el sueño de los medicamentos que usted toma.



En caso de duda **CONSULTE A SU FARMACÉUTICO.**

Contacto: farmacia.hen@salud.madrid.org

Cita: 91 1912840 // Farmacéuticos clínicos: 91 1912842

Anexo 6. Resolución CEIm Hospital Universitario de la Princesa.



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Madrid, a 26 de marzo de 2018

El Comité de Ética de La Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de la Princesa en su reunión del día 22-03-2018 (Acta CEIm 05/18) después de evaluar la respuesta a las aclaraciones solicitadas del siguiente proyecto de investigación:

TÍTULO: Desarrollo de un Programa de Atención Farmacéutica en Pacientes con Hepatitis C. Versión 2: 14-03-18.

TIPO: Proyecto de Tesis doctoral. Clasificado por la AEMPS como EPA-OD.

Nº de Registro: 3373

Investigador Principal: Alumno: Dña. María de los Ángeles Campos Fernández de Sevilla (Servicio de Farmacia. Hospital Universitario del Henares).

Directores: Dra. Laura Delgado Téllez de Cepeda (Servicio de Farmacia. Hospital Universitario del Henares) y Dra. Irene Iglesias Peinado (Universidad Complutense de Madrid).

DECISIÓN TOMADA: Aprobación (22-03-18)

Este Comité de Ética de La Investigación con Medicamentos considera que el proyecto de investigación es ética y metodológicamente aceptable. Asimismo, considera que los investigadores son competentes para llevar a cabo este proyecto.

Firmado por ORTEGA GOMEZ MARIA
DEL MAR - 52114122D el día
26/03/2018 con un certificado
emitido por AC FNMT Usuarios

SECRETARIA DEL CEIm

Anexo 7. Resolución de Procedimiento de Clasificación de Estudio Clínico o Epidemiológico de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.



am agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: MARÍA DE LOS ÁNGELES FERNÁNDEZ DE SEVILLA

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **6 de marzo de 2018**, por **MARÍA DE LOS ÁNGELES FERNÁNDEZ DE SEVILLA**, para la clasificación del estudio titulado **"Desarrollo y resultados de un programa de atención farmacéutica en pacientes externos con hepatitis C"**, con código **MAC-OMB-2018-01** y cuyo promotor es **MARÍA DE LOS ÁNGELES FERNÁNDEZ DE SEVILLA**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **"Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo"** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Localizador: EWL4XNLE2C

Fecha de la firma: 06/03/2018

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

Página 2 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽³⁾

Madrid, a 06 de marzo de 2018

JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Fdo. Cesar Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre.

³ De conformidad con lo dispuesto en la Ley 39/2015, de 1 de octubre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Fecha de la firma: 06/03/2018

Localizador: EWL4XNLE2C

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

Página 3 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID

